



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA

Dipartimento di patologia chirurgica, medica, molecolare e dell'area critica

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA CLINICA E
DELLA SALUTE**

**“Definizione dei Profili Neurocognitivi nei Sottotipi Clinici di
Malattia di Parkinson”**

Relatore:

Prof. Marco Timpano Sportiello

Candidato:

Luca Tommasini

ANNO ACCADEMICO 2015-2016

INDICE

RIASSUNTO	4
CAPITOLO I	7
EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA DELLA MALATTIA DI PARKINSON	7
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	7
1.1.1 EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA.....	7
1.1.2 EPIDEMIOLOGIA ANALITICA	8
1.2 EZIOLOGIA	10
CAPITOLO II.....	12
MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DELLA MALATTIA DI PARKINSON	12
2.1 DEPOSITI ANORMALI DI A-SINUCLEINA	13
2.2 ATROFIA E MORTE CELLULARE	14
2.3 FISIOPATOLOGIA ED ANATOMIA FUNZIONALE DEI GANGLI DELLA BASE	16
2.3.1 ANATOMIA FUNZIONALE DEI GANGLI DELLA BASE	17
2.3.2 GANGLI DELLA BASE E MP	19
2.3.3 CIRCUITI FRONTO-STRIATALI E FUNZIONI COGNITIVE	21
2.3.3.1 SET-SHIFTING	24
2.3.3.2 PIANIFICAZIONE STRATEGICA.....	28
2.3.3.3 MEMORIA DI LAVORO VISUO-SPAZIALE.....	29
2.3.3.4 DECISION-MAKING	31
2.3.3.5 APPRENDIMENTO E MEMORIA	35
CAPITOLO III	39
ASPETTI MOTORI DELLA MALATTIA DI PARKINSON.....	39
3.1 TREMORE	39
3.2 BRADICINESIA	41
3.3 RIGIDITÀ	42
3.4 ATTEGGIAMENTO POSTURALE, EQUILIBRIO E DISORDINI DELLA MARCIA.....	43
3.4.1 FREEZING	44
CAPITOLO IV.....	46
ASPETTI NON MOTORI DELLA MALATTIA DI PARKINSON	46
4.1 DISTURBI DEL SONNO	47
4.2 DISTURBI DEL TONO DELL'UMORE	49
4.3 APATIA	52
4.4 PSICOSI E ALLUCINAZIONI.....	54
4.5 DISTURBI COGNITIVI	55
4.5.1 DECLINO COGNITIVO LIEVE ASSOCIATO A MALATTIA DI PARKINSON (PD-MCI)	56
4.5.1.1 DOMINIO ESECUTIVO ED ATTENTIVO	58
4.5.1.2 DOMINIO MNESICO.....	59
4.5.1.3 ABILITÀ VISUO-SPAZIALI E ALTRI DOMINI.....	62
4.5.2 DEMENZA ASSOCIATA A MALATTIA DI PARKINSON (PDD)	63
4.5.3 BASI NEUROBIOLOGICHE DEL DECLINO COGNITIVO.....	67
CAPITOLO V	72
SOTTOTIPI DI MALATTIA DI PARKINSON	72

5.1 VERSO L'IDENTIFICAZIONE DEI SOTTOTIPI DI MALATTIA DI PARKINSON	72
5.2 STUDI SUI SOTTOTIPI DELLA MALATTIA DI PARKINSON	73
5.3 RIGIDO/ACINETICI VS TREMORIGENI.....	81
CAPITOLO VI.....	86
STUDIO SPERIMENTALE.....	86
6.1 OBIETTIVO	86
6.2 MATERIALI E METODI	87
6.2.1 CAMPIONE	87
6.2.2 STRUMENTI DI ASSESSMENT.....	90
6.2.3 ANALISI STATISTICHE	98
6.3 RISULTATI.....	101
6.3.1 GRUPPO DI CONTROLLO VS GRUPPO ARD	101
6.3.2 GRUPPO DI CONTROLLO VS GRUPPO TD	102
6.3.3 GRUPPO ARD VS GRUPPO TD	103
6.3.4 STATISTICHE SUL CAMPIONE ARD	103
6.3.5 STATISTICHE SUL CAMPIONE TD	106
6.4 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	108
APPENDICE	117
TABELLE STATISTICHE DESCRITTIVE GRUPPO DI CONTROLLO (N=18)	117
TABELLE STATISTICHE DESCRITTIVE GRUPPI SPERIMENTALI.....	120
GRUPPO ARD (N=15).....	120
FREQUENZE GRUPPO ARD	122
GRUPPO TD (N=10).....	133
FREQUENZE DEL GRUPPO TD	135
TABELLE STATISTICHE INFERENZIALI	145
FASE I: GRUPPO DI CONTROLLO VS GRUPPO ARD	145
FASE I: GRUPPO DI CONTROLLO VS GRUPPO TD	149
FASE II: GRUPPO ARD VS GRUPPO TD	153
FASE III: GRUPPO ARD	160
FASE III: GRUPPO TD.....	162
BIBLIOGRAFIA	164

RIASSUNTO

La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia progressivamente ingravescente, rappresenta la seconda forma neurodegenerativa per frequenza dopo la malattia di Alzheimer (Lonneke ML de Lau and Breteler, 2006). La MP viene riconosciuta oggi come una patologia neurodegenerativa complessa caratterizzata da una vasta gamma di sintomi motori e non motori. Tenendo conto di tale variabilità, la comunità scientifica ha orientato la propria attenzione e le proprie risorse verso l'obiettivo di identificare i diversi fenotipi clinico-patologici della malattia, con la consapevolezza che tale definizione sia indispensabile per migliorare l'accuratezza della prognosi e favorire la scelta di un trattamento terapeutico adeguato.

Gli studi che si propongono di delineare i fenotipi della MP hanno evidenziato risultati in buona parte sovrapponibili. I sottotipi più frequentemente individuati sono: esordio precoce, tremorigeno, non-tremorigeno, rapida progressione di malattia. È ampiamente riconosciuto come ciascun sottotipo di malattia sia caratterizzato da un quadro neurocognitivo specifico (Lewis, Foltynie et al. 2005; Reijnders, Ehrt et al. 2009; Tremblay, Achim et al. 2013; Herman, Weiss et al. 2015).

Malgrado la loro rilevanza clinica, in letteratura gli aspetti cognitivi dei fenotipi di MP sono stati analizzati in modo poco approfondito, spesso utilizzando semplici test di *screening* cognitivo (vedi MMSE) (Reijnders, Ehrt et al. 2009; Liu, Feng et al. 2011; Tremblay, Achim et al. 2013; Herman, Weiss et al. 2015). Un quadro più completo del funzionamento cognitivo di questi pazienti potrebbe risultare invece di grande utilità nella pratica clinica quotidiana.

Partendo da questa necessità, abbiamo utilizzato un'ampia batteria testologica al fine di fornire una descrizione accurata del profilo neurocognitivo dei due principali sottotipi motori: il sottotipo prevalentemente tremorigeno (TD) e il sottotipo rigido/acinetico (ARD).

Nello specifico, il lavoro sperimentale si articola in tre fasi:

1. in primo luogo, al fine di mettere in luce le differenze prestazionali dei soggetti affetti da MP rispetto alla popolazione generale, verranno confrontati i risultati ottenuti dai due gruppi sperimentali (gruppo TD e gruppo ARD) con quelli di un gruppo di controllo;

2. successivamente, saranno comparate le *performance* del gruppo TD con quelle del gruppo ARD, in modo da evidenziare eventuali differenze significative;
3. infine, per ciascun sottotipo di MP analizzato verrà effettuato un esame del profilo cognitivo.

Mentre le prime due fasi dello studio consistono in un confronto tra gruppi (controllo vs TD; controllo vs ARD; TD vs ARD), l'ultima fase ha l'obiettivo di mettere in luce la specifica modalità di funzionamento cognitivo di ciascun gruppo sperimentale, andando ad indagare la presenza di differenze significative tra le prestazioni del singolo gruppo ai differenti reattivi somministrati.

A tale scopo, sono stati valutati presso il Laboratorio di Neuropsicologia Clinica (Psicologia Ospedaliera, Azienda USL Toscana Nord-Ovest) 25 soggetti con diagnosi di MP ad uno stadio evolutivo compreso tra il primo e il terzo della scala Hoehn & Yahr.

Questi soggetti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla prevalenza delle manifestazioni motorie (gruppo TD, N=10; gruppo ARD, N=15). Successivamente, sono stati confrontati con una terza popolazione, gruppo di controllo, di 18 soggetti. La valutazione neurocognitiva dei pazienti ha compreso: uno *screening* generale delle funzioni cognitive attraverso il *Milan Overall Dementia Assessment* (Brazzelli et al., 1994); la valutazione delle autonomie attraverso il *Activities of Daily Living* (Katz, 1970) e l' *Instrumental Activities of Daily Living* (Lawton e Brody, 1969); una batteria di test neuropsicologici per ciascun dominio cognitivo. In particolare, sono stati somministrati: per la valutazione neurocognitiva della memoria la *Batteria di Memoria* (Spinnler e Tognoni, 1987) comprensiva di 4 sub-test (*Test di apprendimento di coppie di parole*, *Digit Span*, *Span di Corsi*, *Memoria di Prosa*, *Apprendimento Supra-span di Corsi*) e il *Test di Memoria Comportamentale Rivermead* (Brazzelli et al., 1993); per la valutazione dell'attenzione le *Matrici Attentive* (Spinnler e Tognoni, 1987) e lo *Stroop Color Word Interference Test* (Golden, 1978); per la valutazione del linguaggio il *Boston Naming Test* (Goodglass et al., 1983) e il *Test di Fluenza Verbale per Categorie* (Novelli et al., 1986); per le prassie costruttive il *Test dell'Aprassia Costruttiva* (Arrigoni e De Renzi, 1964); per le gnosie visive lo *Street's Completion Test* (Spinnler e Tognoni, 1987); per le funzioni esecutive il *Frontal Assessment Battery* (Apollonio et al., 2005), il *Brixton Test* (Burgess and Shallice, 1997) e il *Test delle Torri di Londra* (Shallice, 1982).

Ai soggetti dei due gruppi sperimentali sono stati somministrati inoltre alcuni test specifici per la MP, quali: la "*Hoehn and Yahr Scale*" (Hoehn e Yahr, 1967), la "*Unified Parkinson's Disease rating scale*" (MDS) e la "*39-item PD Questionnaire*" (Peto, 1998).

Inoltre, per la valutazione del quoziente intellettivo premorbo è stato utilizzato il “*Brief Intelligence Test*” (Sartori, 1997), mentre per la valutazione dei sintomi psichiatrici la “*Geriatric Depression Scale*” (Yesavage, 2000) e il “*Neuropsychiatric Inventory*” (Cummings, 1994).

Keywords: Malattia di Parkinson, sottotipi, rigido/acinetico, tremorigeno, deficit cognitivi.

CAPITOLO I

EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA DELLA MALATTIA DI PARKINSON

1.1 Epidemiologia

Il prototipo delle malattie degenerative con prevalenti disturbi motori è la malattia di Parkinson (MP), la seconda forma di patologia neurologica degenerativa per frequenza, dopo la malattia di Alzheimer (de Lau and Breteler 2006).

L'osservazione della distribuzione della malattia in relazione a specifici fattori o condizioni risulta essere molto informativa, anche per le possibili cause della malattia stessa.

1.1.1 Epidemiologia Descrittiva

Gli studi di epidemiologia descrittiva hanno lo scopo di valutare la frequenza di una malattia nell'ambito di una definita popolazione oggetto di indagine.

Molti studi epidemiologici descrittivi sulla MP hanno utilizzato come fonte di identificazione dei casi metodologie di tipo indiretto, che prevedevano, ad esempio, la consultazione degli archivi ospedalieri o di neurologi (Kessler 1972; Chiò, Magnani et al. 1998).

Tali stime sono spesso erranee e possono provocare una sottostima dei risultati, in particolare in casi come la MP dove tra l'esordio della sintomatologia e la diagnosi possono passare molti mesi. Ciò può provocare una mancata identificazione di molti soggetti.

Per tale ragione più recentemente si sono sviluppate indagini descrittive che hanno utilizzato una metodologia di tipo porta a porta (Bharucha, Bharucha et al. 1988; Morgante, Rocca et al. 1992; de Rijk, Breteler et al. 1995). Questo tipo di indagine permette un approccio diretto con tutta la popolazione oggetto, pertanto un più completo accertamento dei casi, anche di quelli che ancora non sono stati diagnosticati.

L'epidemiologia descrittiva si basa prevalentemente su due indici: la prevalenza e

l'incidenza.

Le prevalenze stimate nel *Rotterdam Study* da De Rijk e colleghi (de Rijk, Breteler et al. 1995) divise per fasce d'età sono le seguenti:

Età	55-64	65-74	75-84	85-94
Prevalenza	0,30%	1,00%	3,10%	4,30%

Tabella 1; Prevalenze stimate nel Rotterdam Study divise per fasce d'età.

In una *review* effettuata da De Lau e colleghi (de Lau and Breteler 2006), si afferma che la MP è praticamente assente nella popolazione di età inferiore ai 40 anni, ma la prevalenza cresce progressivamente a partire da questa età, conformemente con la ricerca precedente. Le stime medie di prevalenza nell'intera popolazione sono pari allo 0,3 per cento, ma salgono all'1 per cento se si considera la popolazione con un'età superiore ai 60 anni.

Gli studi di incidenza sono stati prevalentemente effettuati in paesi industrializzati con tassi variabili tra 4,9 (Rosati, Granieri et al. 1980) e 23,8 (Rajput, Offord et al. 1984)/100.000 abitanti. Uno studio più recente ha invece evidenziato tassi diversi: 0,3 / 1.000 abitanti con età compresa tra 55 e 65 anni e 4,4 / 1.000 abitanti con età maggiore di 85 anni (de Lau, Giesbergen et al. 2004).

Come per la prevalenza, i tassi di incidenza sono bassi prima dei 50 anni e raggiungono valori più elevati con il progredire dell'età.

1.1.2 Epidemiologia Analitica

L'epidemiologia analitica si occupa dei determinanti di malattia: studi di questo tipo hanno lo scopo di individuare le caratteristiche individuali e le esposizioni ambientali che predispongono o proteggono nei confronti della malattia in studio.

Sono state individuate sostanze tossiche che sembrano essere in stretto rapporto con la MP tra queste, una è la *tetraidropiridina (1-metil-4-phenil-1,2,3,6-tetraidropiridina)* chiamata più semplicemente MPTP.

Il coinvolgimento di questa sostanza nel determinare la MP fu scoperto in seguito ad uno studio su un gruppo di parkinsoniani giovani del nord della California (Langston and

Ballard 1984). Tutti i pazienti affetti erano tossicodipendenti e in ogni caso il parkinsonismo si sviluppò dopo l'uso endovenoso di una droga sintetica contenente la MPTP. Si può supporre quindi che sostanze simili alla MPTP agiscono come tossine e possono portare alla successiva comparsa della malattia.

Altre esposizioni ambientali di tipo tossico sono quelle ai pesticidi. Due insetticidi, il paraquat e il rotenone, sono in grado di indurre una deplezione dopaminergica nell'animale (Betarbet, Sherer et al. 2000). Altri studi confermano che l'esposizione a pesticidi usati comunemente in agricoltura aumenta il rischio di ammalare di MP (Priyadarshi, Khuder et al. 2000; Firestone, Smith-Weller et al. 2005).

Le analisi delle abitudini alimentari hanno fatto emergere il ruolo protettivo di alcune abitudini voluttuarie. Molti studi hanno indagato l'associazione che è presente tra il fumo di sigaretta, la consumazione di caffè e la MP.

Il rischio di ammalare è approssimativamente dimezzato nei fumatori (Hernán, Zhang et al. 2001; Hernán, Takkouche et al. 2002), ugualmente il consumo di caffè è negativamente associato con la MP (Hernán, Takkouche et al. 2002).

I consumatori di caffè presentano una riduzione del rischio di circa il 30%, inoltre si osserva una relazione dose-effetto tra la riduzione del rischio e la quantità di caffè assunto giornalmente.

Questi dati non sono ancora stati spiegati dal punto di vista biologico, nonostante sia la nicotina sia la caffeina abbiano importanti azioni a livello del sistema nervoso centrale (SNC).

Secondo alcune ipotesi la minor assunzione di caffè e di nicotina sarebbe conseguente a disturbi olfattivi, secondo altre potrebbe risiedere nel fatto che queste abitudini sono strettamente collegate con il sistema di *reward*, i quali sono circuiti tipicamente dopaminergici.

La ridotta funzionalità dopaminergica, come quella che si osserva nella MP, potrebbe causare un ridotta attività di questo sistema e quindi una minor propensione per queste abitudini voluttuarie (Costa and Caltagirone 2009).

1.2 Eziologia

Ad oggi, l'eziologia della MP non è ben nota, ma probabilmente sembra essere il risultato di un processo multifattoriale, dove entrano in gioco una predisposizione genetica e una esposizione protratta a una o più sostanze tossiche.

Nella maggior parte dei casi di MP, le cause rimangono sconosciute, si parla, perciò, di Parkinson idiopatico. Nonostante i casi di tipo genetico risultino essere solo una piccola percentuale, studi su queste rare forme mendeliane possono avere importanti implicazioni anche nella etiopatogenesi delle forme comuni della MP.

Un modello importante di studi è quello sui gemelli, tipicamente effettuati per discriminare una possibile componente genetica. Si valutano sia gemelli monozigoti, geneticamente identici, sia dizigoti, con metà genoma in comune; è quindi possibile differenziare fattori genetici e fattori ambientali condivisi.

In uno studio di Tanner e colleghi (Tanner, Ottman et al. 1999) vennero identificati 193 gemelli bianchi di sesso maschile con MP, i tassi di concordanza furono il 15% nei gemelli monozigoti e 12% nei gemelli dizigoti. Valutando soltanto le coppie di gemelli, delle quali almeno uno dei due aveva avuto una diagnosi di MP precedente al cinquantesimo anno di età, si ottennero risultati diversi. I tassi di concordanza riportati furono il 100% per i gemelli monozigoti e il 17% per i gemelli dizigoti.

Questo studio suggerisce che i geni non ricoprono un ruolo importante nel causare la MP tipica, con esordio dopo i 50 anni di età, ma sembra che la componente genetica sia importante quando si ha un esordio precedente ai 50 anni.

Un limite di questi studi è che i tassi di concordanza riflettono lo stato in un certo momento temporale, con dei *follow-up* un certo numero di coppie discordanti potrebbero diventare concordanti. Studi con l'utilizzo della tomografia ad emissioni di positroni (PET) hanno dimostrato che l'esordio della MP è preceduto da un periodo, stimato in media come 5-6 anni, dove si ha un deterioramento delle funzioni dopaminergiche nello striato (Morrish, Rakshi et al. 1998). La stessa procedura è stata applicata in uno studio su gemelli per valutare il deterioramento nigrostriatale al posto della diagnosi clinica di MP: i tassi di concordanza furono 45% nei gemelli monozigoti e il 29% nei gemelli dizigoti (Burn, Mark et al. 1992). Gli stessi autori misurarono la concordanza in uno studio longitudinale di 7 anni: inizialmente su 18 coppie di gemelli monozigoti i tassi di concordanza furono del 55%, su 16 coppie di gemelli dizigoti furono del 18%. Al *follow-up*, sulle 12 coppie di

gemelli monozigoti i tassi di concordanza aumentarono fino al 75%, mentre sulle 9 coppie di gemelli dizigoti rimaste, i tassi di concordanza furono del 22%. Anche questi studi, suggeriscono quindi una componente genetica.

Al 2010, 11 geni e 3 siti genetici sono stati associati alla MP (Wirdefeldt, Adami et al. 2011). La maggior parte di questi geni è stata identificata in famiglie con un alta prevalenza di MP, con una trasmissione autosomica dominante o in forma recessiva, quasi sempre con un esordio precoce. Uno dei geni associati con una trasmissione autosomica dominante della MP è la α -Synucleina (SCNA) localizzato nel braccio lungo del cromosoma umano 4: una sua mutazione è stata riportata in un ampio gruppo di persone di nazionalità italiana imparentate tra loro e tre famiglie greche senza alcun legame di parentela (Polymeropoulos, Lavedan et al. 1997).

Il primo gene implicato in una forma recessiva è stato scoperto nel 1998 in una famiglia di nazionalità giapponese, il gene in questione è stato chiamato *parkina* e una sua mutazione è correlata con parkinsonismi giovanili (Kitada, Asakawa et al. 1998).

L'identificazione dei geni responsabili di alcune forme di parkinsonismi risulta molto importante e può avere conseguenze anche nelle forme comuni, più sporadiche; ma in questi casi i modelli monogenetici appaiono, ad oggi, inadeguati.

CAPITOLO II

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

La MP è una patologia degenerativa che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC).

Le caratteristiche cliniche principali sono: il tremore, la rigidità muscolare, la bradicinesia e l'instabilità posturale. È presente una maggiore sicurezza diagnostica quando la sintomatologia motoria mostra un esordio unilaterale e una buona risposta al trattamento con levodopa.

Inoltre, in aggiunta alla sintomatologia di natura motoria, può essere presente un'ampia gamma di sintomi non motori. Questi possono includere: disfunzioni autonome, disturbi del sonno, dolore, disturbi dell'olfatto (iposmia o anosmia), disturbi psichiatrici (depressione, apatia, ansia, psicosi) e deficit cognitivi (*mild cognitive impairment* o demenza).

La MP fu descritta per la prima volta nel 1817 da James Parkinson nel suo celebre libro "*Essay on the shaking palsy*". Importanti passi avanti verso l'identificazione delle basi neuropatologiche della MP sono stati effettuati circa un secolo dopo, quando nel 1912 un neurologo di nome Friedrich Lewy descrisse gli anomali aggregati proteici all'interno di alcune popolazioni di neuroni, la depigmentazione e la perdita di neuroni a carico della *substantia nigra*.

Tretiakoff nel 1919 definì i suddetti aggregati proteici come corpi di Lewy, favorendo così il riconoscimento da parte della comunità scientifica dell'assoluta rilevanza di tali scoperte. Ancora oggi, la presenza di corpi di Lewy, la depigmentazione e la perdita di cellule nella sostanza nera rimangono i marcatori essenziali per una diagnosi definitiva di MP idiopatico.

2.1 Depositi anormali di α -sinucleina

La MP è caratterizzata dalla presenza di corpi di Lewy. Questi sono degli aggregati proteici anormali ed intracitoplasmatici, formati perlopiù dalla proteina α -sinucleina.

Questi depositi anormali tendono a distribuirsi ed ad accumularsi in diverse regioni neuroanatomiche secondo dei pattern coerenti in relazione alla progressione di malattia.

Braak e colleghi (Braak, Ghebremedhin et al. 2004; Braak, Rüb et al. 2005) hanno ipotizzato che il processo neuropatologico della MP si sviluppi secondo sei stadi, individuati studiando la distribuzione dei corpi di Lewy nel SNC.

Nel primo stadio si localizzano a livello del nervo vago; inoltre si inizia a verificare una degenerazione del bulbo olfattivo. Il secondo stadio denota la progressione del processo degenerativo verso le aree più caudali del tronco encefalico, vengono interessati i nuclei del rafe, il *locus coeruleus*, e la formazione reticolare. Queste aree sono importanti per molteplici funzioni, secernono rispettivamente i seguenti neurotrasmettitori: serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e acetilcolina (ACh). Una carenza di questi denota una serie di disturbi spesso presenti nelle fasi precliniche della MP, come disturbi dell'umore, autonomici e del sonno.

Nel terzo e quarto stadio il processo patologico progredisce verso la sostanza nera e verso i nuclei del mesencefalo, si inizia a presentare la classica sintomatologia motoria: è in queste fasi che viene effettuata la diagnosi clinica di MP. Nel quarto stadio i corpi di Lewy sono confinati nelle aree mesocorticali (corteccia entorinale) e allocorticali (in particolare CA2) del lobo temporale, ma non sono ancora presenti a livello neocorticale.

Nel quinto e sesto stadio i corpi di Lewy sono presenti sia a livello delle aree limbiche sia della neocorteccia, e di conseguenza si hanno, oltre gli altri sintomi, gravi disturbi neuropsichiatrici come depressione, deficit cognitivi e allucinazioni visive (*ibidem*).

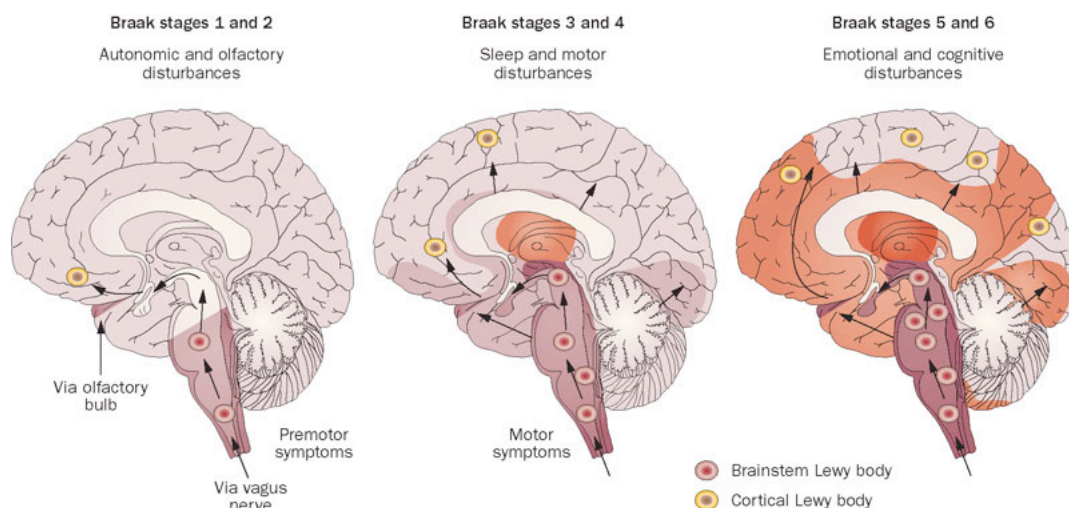


Figura 1; Localizzazione dei corpi di Lewy nei diversi stadi proposti da Braak.

2.2 Atrofia e morte cellulare

Nonostante l'ampia diffusione dei depositi di α -sinucleina, l'esame macroscopico del cervello affetto da MP non mostra un'atrofia significativa. Questo è quello che è stato evidenziato da alcuni dati provenienti da studi che utilizzano la RMN (Feldmann, Illes et al. 2008).

Altri autori hanno effettuato un confronto tra il numero di neuroni neocorticali in soggetti affetti da MP e soggetti sani di pari età. L'assenza di differenza del volume corticale nei due gruppi sperimentali emersa dallo studio conferma l'ipotesi della mancata perdita globale di neuroni neocorticali (Pedersen, Marner et al. 2005). Tuttavia, gli stessi autori tengono a precisare che il loro studio non esclude la perdita di neuroni in alcune sottopopolazioni della neocorteccia o a carico di aree ristrette, ma essenziali per un funzionamento encefalico fisiologico.

Tutti i soggetti affetti da MP presentano infatti un perdita cellulare che interessa per lo più la *pars compacta* della sostanza nera: in particolare si assiste ad una degenerazione della porzione ventrolaterale di quest'area (A9) (Fearnley and Lees 1991; Haber 2014).

La perdita neuronale ha inizio prima dell'esordio della sintomatologia motoria e di conseguenza prima della diagnosi di malattia; inoltre presenta un andamento temporale logaritmico che correla con l'aumento dei disturbi motori (Greffard, Verny et al. 2006).

I neuroni dopaminergici interessati dal processo neurodegenerativo proiettano al nucleo caudato e al putamen; quindi il progressivo indebolimento della via nigro-striatale determina una deplezione dopaminergica dello striato.

Altre aree dopaminergiche localizzate a livello mesencefalico (A8 e A10) mostrano una meno severa perdita neuronale (McRitchie, Cartwright et al. 1997). Ciò avvalorava l'ipotesi di un mantenimento, almeno iniziale, del sistema dopaminergico mesocorticale e mesolimbico.

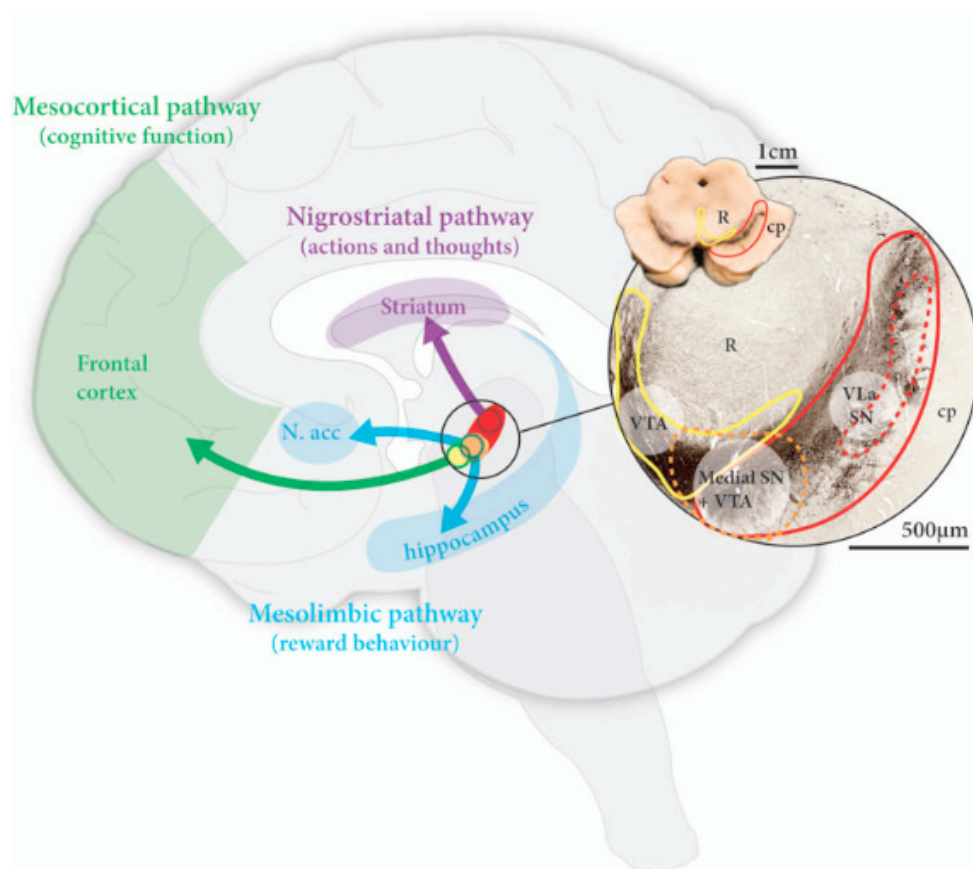


Figura 2; Vie dopaminergiche implicate nella MP e nella demenza da MP (PDD). Contorno rosso=sostanza nera (SN), la quale contiene nella pars compacta i neuroni dopaminergici da cui originano le proiezioni nigrostriatali, nella pars reticula i neuroni GABAergici che innervano il talamo. Linea tratteggiata rossa=porzione ventrolaterale della sostanza nera (VLaSN), la quale risulta essere selettivamente danneggiata nei soggetti affetti da MP. Contorno giallo=area tegmentale ventrale (VTA), questa contiene neuroni sia dopaminergici, sia non dopaminergici che proiettano alle aree limbiche e corticali. Linea tratteggiata arancione=SN e VTA mediale dalla quale area originano le proiezioni mesolimbiche interessate in pazienti con PDD. Cp=peduncolo cerebrale, N.acc=nucleo accumbens, R=nucleo rosso (Halliday, Leverenz et al. 2014).

In generale, sappiamo che il funzionamento cerebrale può essere considerato come il risultato dell'associazione funzionale di due organizzazioni altamente complesse: una strutturale, l'altra chimica. Da quanto emerge dagli studi in materia, la MP sarebbe caratterizzata maggiormente da alterazioni a livello chimico. Modificazioni strutturali sarebbero presenti principalmente nelle fasi avanzate di malattia e, almeno in parte, secondarie alla comorbidità con altre patologie (lesioni cerebrovascolari, malattia di Alzheimer) (Jellinger 2003; Jellinger and Mitter-Ferstl 2003).

La degenerazione di neuroni non dopaminergici, ma tuttavia cruciali per il mantenimento dell'equilibrio biochimico del cervello, è spesso presente in soggetti affetti da MP. Generalmente un danno marcato a questi neuroni si manifesta più tardi nel corso della malattia e determina importanti conseguenze anche sulla sintomatologia non motoria. Ad avvalorare quindi la tesi che considera la MP come una malattia associata ad alterazioni perlopiù di natura chimica ci sono molti studi che evidenziano la perdita neuronale in diversi nuclei. Il nucleo di Meynert presenta una perdita neuronale; inoltre la riduzione del volume di questo nucleo colinergico correla positivamente con la severità della malattia (Jellinger 2000). Nel *locus coeruleus* si può assistere a modificazioni del fenotipo cellulare senza tuttavia una sostanziale perdita neuronale globale (Hoogendijk, Pool et al. 1995). Neuroni che regolano il sonno, l'appetito e il consumo di energia, come i neuroni ipotalamici secernenti oressina, degenerano nelle fasi avanzate della malattia (Thannickal, Lai et al. 2007), analogamente, con il progredire della patologia, si ha una perdita dei neuroni serotoninergici del nucleo del rafe (Halliday, Leverenz et al. 2014).

2.3 Fisiopatologia ed anatomia funzionale dei gangli della base

Da un punto di vista fisiopatologico, la caratteristica principale della MP è la deplezione dopaminergica a livello dello striato. Almeno nelle fasi iniziali, il danno risulta essere selettivo e ben delimitato. Dunque, da un lato la MP fornisce un buon modello per lo studio del funzionamento dei gangli della base (BG), dall'altro il progredire delle conoscenze riguardanti queste circuiterie permette di definire un razionale per un miglior approccio farmacologico, una migliore gestione degli effetti avversi delle terapie e una migliore qualità della vita di questi soggetti.

2.3.1 Anatomia funzionale dei gangli della base

I BG comprendono lo striato, il globo pallido, la sostanza nera e il nucleo subtalamico (STN). Queste componenti possono essere suddivise a loro volta come segue: lo striato comprende il nucleo caudato, il putamen e il nucleo accumbens; il globo pallido si divide in una sezione esterna (globo pallido esterno o GPe) e una sezione interna (globo pallido interno o GPi); infine la sostanza nera può essere a sua volta suddivisa in una regione pigmentata, la pars compacta (SNc), e una regione depigmentata, la pars reticulata (SNr).

L'organizzazione funzionale dei BG sembra seguire due principi diversi, tuttavia non mutualmente escludentesi. Da un lato sono presenti due vie opposte, dall'altro lato si possono descrivere diversi circuiti paralleli (vedi paragrafo 2.3.3).

Il modello classico dell'organizzazione dei gangli della base comprende due vie, fondamentalmente opposte, la via diretta e la via indiretta. Inoltre, rappresenta un buon modello euristico per i sintomi cardinali della MP e per le discinesie.

Entrambe queste vie originano dallo striato, la struttura di input dei BG. Le proiezioni afferenti derivano da tre fonti principali:

- input topograficamente organizzati da diverse aree corticali (regioni motorie, DLPFC, OFC, ACC);
- la seconda maggiore afferenza deriva dal talamo;
- la terza maggiore afferenza deriva dalle cellule dopaminergiche del mesencefalo (Haber 2014).

Gli stessi neuroni che ricevono le suddette afferenze costituiscono anche le principali vie di proiezione GABAergica che dallo striato raggiungono altri nuclei dei BG (complesso del pallido e SN).

I neuroni dello striato facenti parte della via diretta esprimono in maniera predominante i recettori D1 e proiettano i loro output inibitori direttamente al GPi e alla SNr (Gerfen and Surmeier 2011).

L'attivazione di questa via determina il blocco dell'azione tonica inibitoria del GPi e della SNr sui loro bersagli.

Diversamente, i neuroni appartenenti alla via indiretta esprimono in maniera predominante i recettori D2 e proiettano i loro output inibitori al GPe. Ciò conduce ad una disinibizione del STN (il bersaglio primario del GPe e fonte degli input eccitatori verso GPi e SNr) e

conseguentemente rafforza l'inibizione di GPi e SNr sui bersagli dei BG (Puig, Antzoulatos et al. 2014).

Le aree neuroanatomiche di uscita dei BG sono il GPi e la SNr. I neuroni di queste aree ricevono input dalla via diretta e indiretta e proiettano alla corteccia passando per il talamo (nuclei ventrali), completando il circuito cortico-gangliare.

Oltre alle due vie appena descritte, esiste una terza via definita via iperdiretta. Questa via è almeno in parte sovrapponibile alla via indiretta in quanto presenta lo stesso esito (rafforza l'inibizione dei BG sui loro bersagli) (Mink and Thach 1993). La via iperdiretta è sottesa dalle proiezioni glutamatergiche cortico-subtalamiche. Questa via permette alla corteccia cerebrale di influenzare direttamente e in maniera più rapida rispetto alle vie cortico-striatali il GPi e la SNr.

Una rappresentazione schematica delle componenti e delle loro connessioni dei BG viene proposta nella fig.3.

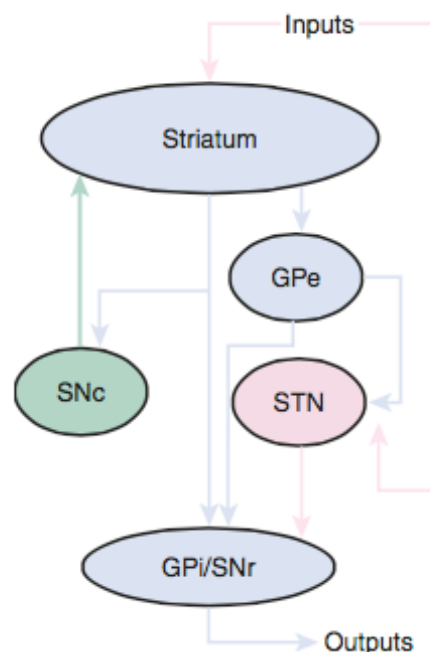


Figura 3; Questa figura rappresenta schematicamente la complessa rete neuronale dei BG. Regioni e connessioni inibitorie, le quali sono GABA-dipendenti, sono colorate in blu. Regioni e connessioni glutamatergiche sono colorate in rosa. La SNc e le sue connessioni dopaminergiche sono colorate in verde.

La maggioranza degli input che arrivano allo striato giungono da gran parte delle aree corticali e dai nuclei intralaminari del talamo. Entrambe queste afferenze sono mediate dal glutammato. Gli input dopaminergici provenienti dal sistema nigro-striatale agiscono andando a modulare l'eccitazione cortico-striatale.

A livello del neurone striatale, l'attivazione contemporanea dei recettori glutammatergici e dei recettori D1 porta ad un potenziamento a lungo termine (LTP) della sinapsi attiva, rafforzando quindi lo specifico input corticale (Shen, Flajolet et al. 2008).

Viceversa, l'attivazione contemporanea dei recettori glutammatergici e dei recettori D2 conduce ad una depressione a lungo termine (LTD) della sinapsi attiva, determinando la soppressione dello specifico input corticale attraverso la via indiretta (*ibidem*).

Il tipo di recettore che viene attivato (D1 o D2) determina il modo in cui la dopamina influenza l'intera via, così come l'informazione corticale. La via diretta e la via indiretta sono state definite rispettivamente vie Go e No-Go (Frank 2011). È stato proposto che l'attività nella via Go facilita la risposta, mentre l'attività nella via No-Go facilita l'inibizione della risposta.

Si può pertanto affermare che la via diretta e la via indiretta presentano un effetto neurofisiologico contrapposto. Alterazioni del corretto funzionamento di queste vie possono portare ad importanti conseguenze sia sul piano motorio, ma anche su alcune funzioni cognitive come la capacità di *set-shifting*, comportamenti *goal-directed*, *decision-making*, memoria di lavoro, memoria procedurale ed apprendimento associativo (Puig, Antzoulatos et al. 2014; Hanganu, Provost et al. 2015).

2.3.2 Gangli della base e MP

La deplezione dopaminergica che interessa lo striato comporta un aumento dell'attività neuronale a livello delle strutture di output dei BG, il GPi e la SNr (fig.4).

L'iperattività delle suddette componenti produce un'eccessiva inibizione del sistema talamo-corticale e del sistema tronco-encefalico motorio, interferendo con la normale velocità di avvio e con l'esecuzione del movimento (Crossman 1987; Albin, Young et al. 1989; DeLong 1990).

L'insufficienza dopaminergica che colpisce lo striato induce un aumento dell'attività della via indiretta e una diminuzione dell'eccitazione dei neuroni della via diretta (DeLong 1990; Gerfen, Engber et al. 1990).

L'aumento dell'attività dei neuroni della via indiretta conduce ad una marcata inibizione del GPe, una disinibizione del STN e un aumento dell'attivazione del GPi e SNr. Inoltre, la minore attivazione dei neuroni della via diretta determina una diminuzione della loro influenza inibitoria su GPi e SNr, contribuendo all'eccessiva attività neuronale degli output inibitori dei BG.

Oltre a spiegare molti aspetti della sindrome parkinsoniana il modello classico dell'organizzazione dei BG può essere utile anche per chiarire la fisiopatologia delle discinesie. Secondo questo modello la discinesia può essere vista come una condizione opposta al parkinsonismo.

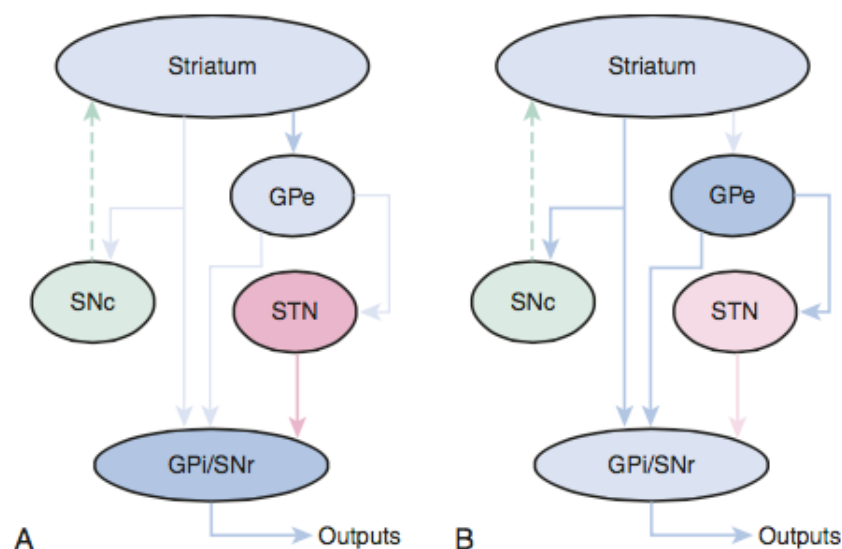


Figura 4; Fisiopatologia dei disordini del movimento secondo il modello classico. In alcune patologie, l'attività bilanciata dei circuiti così come presentata nella figura 3 subisce dei cambiamenti. Nei disturbi del movimento ipocinetici, come nella MP (A), gli output dei BG sono iperattivati in seguito ad una maggiore attivazione della via indiretta e una minore attivazione della via diretta. Viceversa i disturbi del movimento ipercinetici, come ad esempio le discinesie indotte dalla levo-dopa (B), sono dovuti ad una ipoattivazione degli output dei BG. Questa ipoattivazione rappresenta il prodotto di una eccessiva attivazione della via diretta e una minore attivazione della via indiretta.

Regioni e proiezioni ipoattive vengono presentate con linee più sottili e colori più tenui, viceversa per le regioni e le proiezioni iperattive.

Sia le discinesie secondarie ad una lesione focale dei gangli della base, sia quelle indotte dalla levo-dopa in pazienti con MP, condividono dei meccanismi fisiopatologici comuni: la riduzione dell'attività del GPi e SNr secondaria ad una iperattivazione della via diretta ed una ipoattivazione della via indiretta (Suarez, Metman et al. 1997; Obeso, Rodriguez-Oroz et al. 2000).

Ad oggi, il funzionamento predetto dal modello classico della fisiopatologia dei BG risulta essere alla base della maggior parte degli interventi terapeutici per la MP (ad esempio la *deep brain stimulation*). Tuttavia, il modello non è esente da critiche. Nelle ultime due decadi, infatti, si è assistito ad ulteriori scoperte riguardanti l'anatomia funzionale e la fisiopatologia dei disturbi del movimento. Questi passi in avanti evidenziano l'importanza di alcuni fattori che non possono non essere considerati per lo sviluppo di nuove terapie. In particolare, i modelli più recenti riconoscono una maggiore complessità dei BG, considerandoli come un sistema dinamico e tenendo in considerazione concetti come la frequenza di scarica, il pattern di scarica e la sincronizzazione neuronale (Bevan, Magill et al. 2002; Montgomery 2007).

Attualmente, questi nuovi modelli non hanno avuto un grosso impatto nel trattamento delle patologie dei BG, ma è probabile che in futuro ricopriranno un ruolo cardine nello sviluppo di nuove terapie farmacologiche.

2.3.3 Circuiti fronto-striatali e funzioni cognitive

Come brevemente indicato sopra, l'organizzazione funzionale dei gangli della base è costituita da due principi diversi. Da un lato sono presenti due vie opposte (via diretta e via indiretta), dall'altro lato sono presenti circuiti paralleli funzionalmente diversi.

Di fatto, l'informazione d'ingresso dei BG e il processamento della stessa non viene distribuita in modo omogeneo attraverso tutte i nuclei gangliari. L'informazione si propaga verticalmente: dalla stazione di input (striato) il segnale si sposta attraverso le diverse componenti, raggiungendo ogni nucleo in regioni funzionalmente distinte. Ognuna di queste regioni comunica con le regioni corrispondenti delle componenti a valle o a monte del circuito.

Poiché il segnale di output dei BG tende a raggiungere la stessa regione cerebrale dalla quale è originato l'input, queste vie sono state definite come *loop* paralleli e segregati (fig.5).

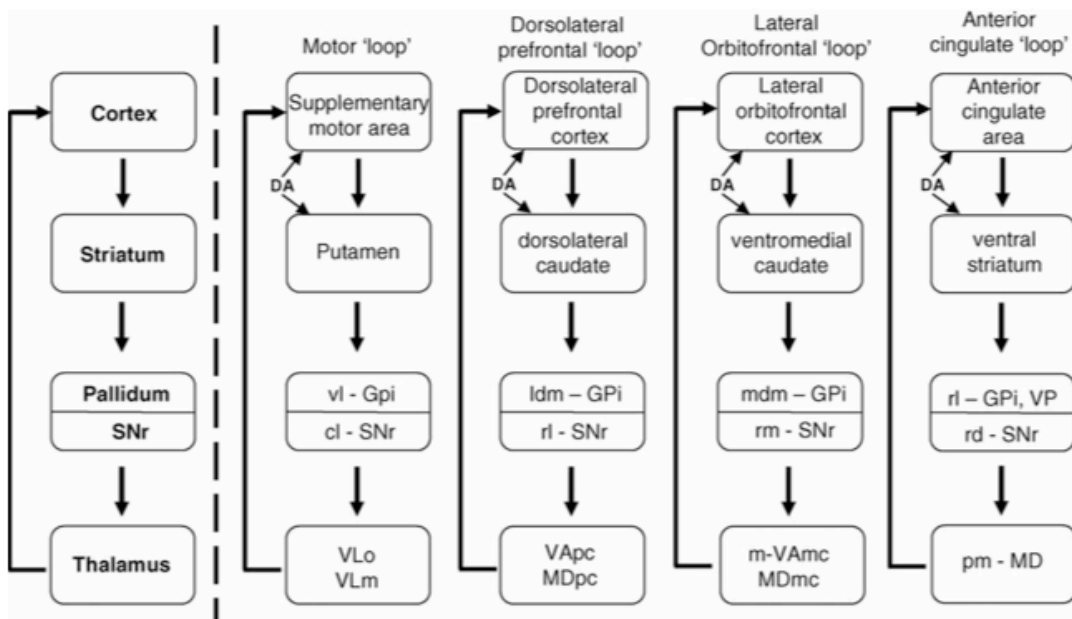


Figura 5; Organizzazione parallela e funzionalmente segregata dei circuiti frontostriatali. Ogni loop origina in una regione specifica della corteccia frontale e innerva lo striato a diversi livelli prima di tornare alla sua area corticale di origine (via talamo). Il diagramma sulla sinistra indica l'organizzazione generale della circuiteria cortico-striato-pallido-talamica (Chudasama and Robbins, 2006).

Inizialmente sono stati definiti cinque *loop* distinti (Alexander, DeLong et al. 1986), attualmente sono tre i loop che rappresentano la segregazione principale (Joel and Weiner 2000).

Questi circuiti fronto-striatali sono: il circuito motorio, il circuito limbico e il circuito associativo.

Diversi studi (Haber, Fudge et al. 2000; Joel and Weiner 2000; Chudasama and Robbins 2006; Graybiel 2008) hanno evidenziato le aree e le connessioni funzionali dei suddetti circuiti nel seguente modo:

- circuito motorio: la regione posteriore del putamen riceve perlopiù fibre provenienti dalle regioni motorie del lobo frontale (primaria, supplementare, premotoria);
- circuito limbico: lo striato ventrale riceve input da regioni limbiche come l'amigdala, l'ippocampo e dalla corteccia orbito frontale (OFC), così come dalla corteccia del cingolo anteriore (ACC). In particolare, la regione ventrale del nucleo caudato riceverebbe input perlopiù dalla OFC, diversamente il nucleo accumbens maggiormente dal ACC;

- circuito associativo: la regione dorsale del nucleo caudato riceve input in modo predominante dalla corteccia prefrontale dorso-laterale (DLPFC).

I circuiti fronto-striatali sono dunque per lo più segregati e presentano un'organizzazione topografica abbastanza definita. Tuttavia, allo stesso tempo, sono presenti sotto-regioni dello striato dove convergono fibre provenienti da aree corticali implicate nel *reward-processing* e dalla DLPFC, così come sotto-regioni dove afferiscono sia fibre provenienti dalla DLPFC che dalle aree corticali motorie (Haber, Kim et al. 2006; Calzavara, Maily et al. 2007; Averbeck, Lehman et al. 2014).

Questi dati indicano una suddivisione funzionale delle regioni dei nuclei striatali, ma anche la presenza di aree di confine sfumate e non perfettamente delineate, che favoriscono un certo grado di integrazione dell'informazione o il passaggio della stessa da un circuito all'altro.

Il modo in cui i diversi *loop* interagiscono tra loro non è ancora pienamente conosciuto, ancorché sono presenti in letteratura sempre più studi a riguardo. Ad esempio, ci sono evidenze che indicano che, durante un apprendimento procedurale, può esserci una transizione del controllo comportamentale dal circuito associativo a quello motorio (Ashby, Turner et al. 2010).

La MP può esordire con sintomi motori eterogenei, generalmente bradicinesia e rigidità oppure tremore. Le manifestazioni cliniche motorie insorgono quando si raggiunge una perdita che va dal 30% al 50% delle cellule dopaminergiche della sostanza nera e una riduzione dell'assorbimento dopaminergico striatale compresa tra il 50% e l'80% (Bernheimer, Birkmayer et al. 1973).

All'esordio della malattia, la deplezione dopaminergica è particolarmente severa a livello del putamen (ciò spiega le manifestazioni motorie), successivamente sia ha un interessamento del caudato dorsale e dello striato ventrale (caudato ventrale e nucleo accumbens) (Kish, Shannak et al. 1988; Hornykiewicz 1998). Possiamo affermare che si assiste ad una denervazione che progredisce secondo un asse dorso-ventrale.

L'interessamento delle proiezioni dopaminergiche che afferiscono al caudato e allo striato ventrale contribuiscono allo sviluppo di disturbi neuropsichiatrici e disturbi cognitivi (Dubois and Pillon 1997; Aarsland, Andersen et al. 2001).

Per quanto concerne i disturbi cognitivi, è presente in letteratura un esteso consenso riguardo ad un interessamento, già dalle fasi iniziali della malattia, delle funzioni esecutive (Muslimovic, Post et al. 2005; McKinlay, Grace et al. 2010). Alcuni autori parlano di un profilo definito *frontostriatal executive deficits* proprio per sottolineare la stretta relazione presente tra i circuiti fronto-striatali e i deficit esecutivi di questi soggetti (Williams-Gray, Foltynie et al. 2007; Williams-Gray, Evans et al. 2009). Inoltre, sia studi fisiopatologici (Paulus and Jellinger 1991; Brück, Kurki et al. 2004), sia studi con la PET (Marié, Barré et al. 1999; Bruck, Portin et al. 2001) confermano una correlazione tra la deplezione del caudato e le performance neuropsicologiche dei soggetti affetti da MP.

L'aumento dell'accuratezza delle valutazioni neuropsicologiche, la progressione della farmacologia molecolare e il sempre maggiore sviluppo delle tecniche di *imaging* per lo studio dei correlati fisiologici dell'attività del cervello umano, stanno portando ad una maggiore chiarezza dei contributi fronto-striatali sulla natura e sull'estensione dei deficit cognitivi osservati in diverse patologie che coinvolgono i BG.

2.3.3.1 Set-shifting

Il *set-shifting* attenzionale è probabilmente una delle funzioni cognitive più studiate nei soggetti affetti da MP (Cools, van den Bercken et al. 1984; Owen, James et al. 1992; Downes, Sharp et al. 1993; Van Spaendonck, Berger et al. 1996; Monchi, Petrides et al. 2004; McKinlay, Grace et al. 2010). Per *set-shifting* si intende la capacità di modificare risposte comportamentali in seguito al cambiamento delle contingenze, o meglio la capacità di spostarsi flessibilmente con le contingenze ambientali da una rappresentazione o una strategia ad un'altra.

Il test più comunemente usato per valutare l'abilità di *set-shifting* nell'uomo è il Wisconsin Card Sorting Task (WCST) (Nelson 1976). Il WCST è costituito da 4 carte-stimolo e 128 carte-risposta (2 mazzi da 64 carte), su cui sono rappresentate figure variabili per: numero (da 1 a 4 per carta), forma (cerchi, triangoli, croci o stelle), colore (rosso, blu, giallo e verde). Le quattro carte-stimolo vengono disposte dinanzi al soggetto, dopodiché il soggetto riceve un primo mazzo di carte risposta da abbinare a quelle stimolo, seguendo il criterio che ritiene più opportuno. Tramite i feedback da parte dell'esaminatore sulla

correttezza delle mosse, il soggetto deve scoprire il criterio di classificazione corretto. Durante la prova, il criterio verrà modificato senza avvertimento, richiedendo di sviluppare una nuova strategia di classificazione (*set-shifting*).

Possiamo affermare che durante l'esecuzione di questo compito possono verificarsi due processi: uno in seguito ad un feedback negativo, il quale richiede un *set-shifting*; l'altro in seguito ad un feedback positivo, il quale richiede il mantenimento della corrente strategia di classificazione.

Inoltre, si possono distinguere due momenti temporali all'interno di ogni processo: quello in cui il soggetto riceve il feedback - in questo caso deve utilizzare l'informazione a disposizione per scegliere se mantenere o cambiare la regola di classificazione - e il momento dopo il feedback quando il soggetto esegue la risposta basata sulla regola scelta.

Studi di *imaging* che utilizzavano un paradigma *event-related* con la risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno evidenziato l'implicazione di due *loop* cortico-striatali durante l'esecuzione del WCST in soggetti sani. In seguito ad un feedback negativo (il quale segnala il bisogno di cambiare strategia e di mettere in atto un nuovo *set* di risposte) avremmo una maggiore coattivazione della corteccia prefrontale ventrolaterale e del nucleo caudato (circuito limbico). Questa maggiore coattivazione sarebbe implicata quindi nel *set-shifting*. Diversamente, il mantenimento di una strategia appresa determinava una maggiore attivazione della corteccia prefrontale posteriore e del putamen. Infine, è importante notare che durante l'esecuzione del compito era presente una pressoché costante attivazione della DLPFC, in accordo con il suo importante ruolo nel processo di monitoraggio (Monchi, Petrides et al. 2001; Monchi, Petrides et al. 2004).

Soggetti affetti da MP, non sottoposti a trattamento farmacologico, mostrano deficit in compiti di *set-shifting* (Cools, Barker et al. 2001; Cools, Barker et al. 2001). In particolare, questo gruppo di soggetti presenta difficoltà specifiche nel reingaggiare un *set* attenzionale già stabilito. Questi risultati sono stati evidenziati anche in studi su scimmie con lesioni al nucleo caudato (Collins, Wilkinson et al. 2000; Crofts, Dalley et al. 2001). Inoltre, soggetti con MP avrebbero difficoltà nello sviluppare e nel mantenere un definito *set* attentivo (Flowers and Robertson 1985; Owen, James et al. 1992).

Studi di *imaging* funzionale (vedi sopra) dimostrano come i circuiti ventrali fronto-striatali (corteccia prefrontale ventrale e striato ventrale) forniscano un importante contributo al

processo di *set-shifting*. Gli stessi circuiti sono implicati anche in altri compiti cognitivi, ad esempio nel *reversal learning*. Diversamente dai soggetti non trattati farmacologicamente, i soggetti con MP sotto trattamento ottengono performance deficitarie a questi compiti (Torta, Castelli et al. 2009; Jahanshahi, Wilkinson et al. 2010).

Questi dati sostengono l'ipotesi dell'*overdose* dopaminergica. Nelle prime fasi della malattia la deplezione dopaminergica è circoscritta allo striato dorsale, solo più tardivamente, la riduzione di captazione interessa le sue porzioni più ventrali. Secondariamente alla somministrazione di levodopa (L-DOPA), avremmo un aumento dei livelli di DA in aree sottocorticali relativamente intatte nelle prime fasi della malattia. I suddetti deficit potrebbero essere dovuti proprio alla presenza di questa sovrabbondanza dopaminergica in aree primariamente risparmiate dal processo neuropatologico (striato ventrale).

È possibile immaginare che tale sovrabbondanza dopaminergica possa avere ripercussioni sul corretto funzionamento della via diretta ed indiretta. La diversa affinità recettoriale mostrata dai D1 (espresso prevalentemente nella via diretta) e D2 (espresso prevalentemente nella via indiretta) potrebbe aiutarci a spiegare tale meccanismo. I D1 sono recettori a bassa affinità, mentre i D2 sono recettori ad alta affinità (Gerfen and Surmeier 2011). Di conseguenza bassi livelli di DA stimolerebbero maggiormente i recettori D2, viceversa alti livelli di DA stimolerebbero maggiormente i recettori D1. L'*overdose* dopaminergica nello striato ventrale causerebbe quindi una iperattivazione della via diretta con importanti conseguenze sulla *learning flexibility*.

Mentre l'attivazione della via diretta, soprattutto nelle porzioni ventrali dello striato, è indispensabile per l'acquisizione del *reward learning*, la via indiretta è necessaria non solo per la *learning flexibility*, ma anche per la soppressione di strategie precedentemente apprese quando non risultano più adattive (Yawata, Yamaguchi et al. 2012).

È evidente che quando una strategia prima rinforzata cambia, diventa necessaria una soppressione della strategia precedentemente appresa tramite la via indiretta. L'iperattività della via diretta secondaria alla sovrabbondanza di DA nello striato ventrale rende difficoltoso il cambiamento della strategia. Ciò può condurre ad importanti conseguenze sulle performance dei soggetti affetti da MP in diversi reattivi neuropsicologici, ad esempio nel WCST favorendo un aumento delle risposte perseverative (riducendo quindi flessibilità e capacità di *set-shifting*), nei compiti di *reversal learning*, o in altri test dove risulta fondamentale inibire risposte automatiche, come ad esempio nel test di Stroop.

Un interessante studio effettuato su topi ha evidenziato l'attivazione della via diretta e indiretta nelle diverse fasi di un compito di *reward learning* attraverso una tecnica di bloccaggio neurotrasmettitoriale reversibile (*reversible neurotransmission-blocking*, RNB) (fig.6) (Yawata, Yamaguchi et al. 2012). Le conclusioni dello studio rappresentano un buon modello esplicativo dei meccanismi alla base della *learning flexibility* che può, con le giuste precauzioni, essere generalizzato all'essere umano.

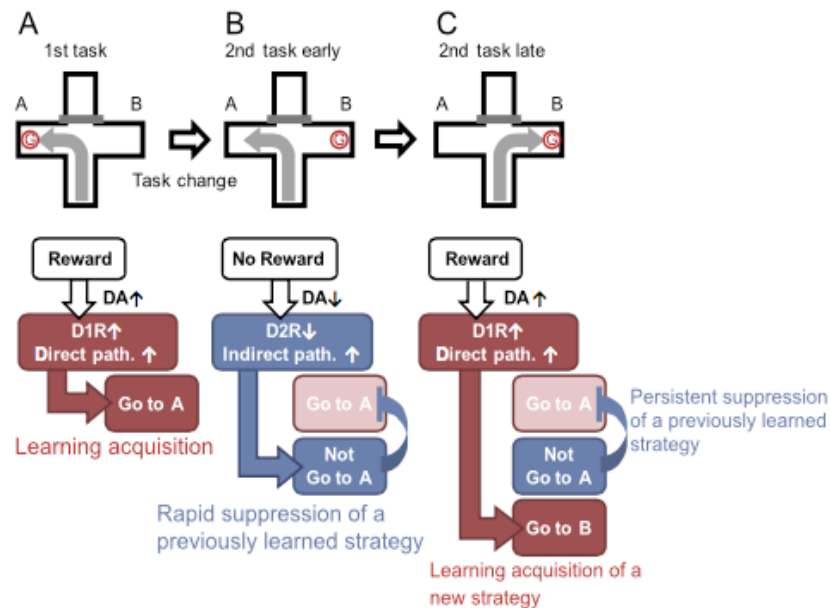


Figura 6; Regolazione recettore-dipendente dello striato ventrale in un compito di reward learning sui topi. Il modello postula che il recettore D2 è implicato non solo nella flessibilità e nel cambiamento della risposta, ma anche nella successiva soppressione del conflitto tra la strategia appresa precedentemente e quella nuova (Yawata et al., 2012).

Le evidenze dello studio di Yawata sulla learning flexibility sono in accordo con quanto proposto da Frank (2010) nel modello Go-NoGo, inoltre spiegano come la modulazione dopaminergica controlla il *goal-directed reward learning* e la sua flessibilità.

Tutte questi modelli ricoprono un'importanza fondamentale nella pratica clinica neuropsicologica, soprattutto nelle patologie dei BG.

2.3.3.2 Pianificazione strategica

Le Torri di Londra (Shallice 1982) sono un test utilizzato spesso per valutare le capacità di pianificazione (*planning*) nei soggetti affetti da MP.

Esistono diverse versioni del test. Nella versione classica proposta da Shallice il materiale è costituito da due piattaforme identiche (una per l'esaminato e una per l'esaminatore), su ognuna di queste sono presenti tre aste verticali di altezza crescente, sulle quali sono disposte tre palline di colore diverso (rosso, verde, blu). Le aste sono in grado di contenere rispettivamente una, due, tre palline. Il test si compone di una serie di dodici prove; l'esaminato dovrà, partendo sempre dalla medesima configurazione di base, riprodurre la configurazione modello con il minor numero possibile di mosse.

Il soggetto, durante lo svolgimento del compito, deve: (1) effettuare uno *scanning* visivo della situazione globale, cercando di cogliere le differenze tra la propria configurazione e la configurazione modello; (2) definire la sequenza di mosse necessaria per raggiungere il modello; (3) eseguire la soluzione pianificata e verificarne la correttezza.

A livello neuroanatomico, il compito determina un'attivazione del nucleo caudato e della DLPFC (circuito associativo) (Owen, Doyon et al. 1996). Nei soggetti sani si ha un aumento dell'attività del nucleo caudato all'aumentare delle difficoltà del problema (Owen, Doyon et al. 1996; Dagher, Owen et al. 1999), mentre avremmo un aumento dell'attività del putamen all'aumentare del numero di mosse (Dagher, Owen et al. 1999).

Soggetti affetti da MP spendono più tempo nel pianificare una strategia rispetto ai controlli (Owen, James et al. 1992). Inoltre, secondo uno studio di *neuroimaging* funzionale, durante il compito avremmo un'alterazione dell'attività del nucleo caudato destro in pazienti con MP confrontati con soggetti sani (Dagher 2001).

È chiaro che le alterazioni striatali nella MP contribuiscono fortemente ad un danneggiamento delle capacità di *planning*. Tuttavia potrebbero esserci due ragioni distinte: da una parte performance deficitarie a questo tipo di compiti potrebbero riflettere l'incapacità di identificare e mantenere le informazioni rilevanti per raggiungere l'obiettivo; dall'altra potrebbero essere dovute al rallentamento ideativo (bradifrenia) tipico di questo gruppo di soggetti.

Inoltre, il *problem solving* freddo non è unicamente sotteso dallo striato, ma anche dalla corteccia. Studi classici riportano un *impairment* nel processo di pianificazione in soggetti

con lesioni del lobo frontale (Owen, Downes et al. 1990). È stato evidenziato che l'attivazione striatale anormale dei soggetti affetti da MP si accompagna a performance deficitarie simili a quelle osservate nei pazienti con lesioni frontali (Owen, Roberts et al. 1993); tuttavia non sono state riscontrate anomalie nella perfusione sanguigna (segnale BOLD) a livello della corteccia prefrontale (Dagher 2001). In aggiunta, durante il compito delle Torri di Londra, pazienti con lesioni frontali non mostrano dei tempi di pianificazione iniziale (*total initiation time*) maggiori, ma necessitano invece di un numero di mosse maggiore per raggiungere l'obiettivo (Owen, Downes et al. 1990). Questi dati suggeriscono che i deficit di pianificazione, riscontrati in molti soggetti con MP, potrebbero essere dovuti a difficoltà nella codifica e nel mantenimento degli obiettivi. Tali difficoltà potrebbero essere dovute alla natura visuo-spaziale del compito e allo spesso concomitante deficit nell'*imagery* e nella memoria di lavoro visuo-spaziale. Sarebbe interessante andare a valutare il processo di pianificazione dei soggetti affetti da MP attraverso l'utilizzo di compiti di natura non spaziale. In questo modo si potrebbe chiarire quale sia il rapporto tra pianificazione e *imagery* visuo-spaziale nel test delle Torri di Londra.

In conclusione, sembra che lo striato sia responsabile per le azioni *goal-directed* (codifica e mantenimento degli obiettivi) e che la disfunzione striatale tipica della MP e il conseguente aumento dell'attività GABAergica sul talamo comporti un aumento del tempo speso per la pianificazione, così come una maggiore labilità del programma di azioni da mettere in atto.

2.3.3.3 Memoria di lavoro visuo-spaziale

La memoria di lavoro visuo-spaziale rappresenta un modulo (detto anche sistema schiavo) del più grande costrutto della memoria di lavoro proposto da Baddeley (Baddeley 1986). La memoria di lavoro visuo-spaziale può essere ulteriormente divisa in una componente spaziale e una visiva.

Mentre le basi neuroanatomiche per il corrispettivo verbale del suddetto modulo sono state identificate in maniera pressoché chiara e definita, non si può affermare lo stesso per la componente visuo-spaziale. Tenendo in considerazione la suddivisione tra memoria visiva e memoria spaziale, alcuni autori hanno evidenziato che la memoria spaziale attiva in

prevalenza le regioni dorsali o superiori del cervello, mentre la memoria di oggetti (visiva) tende ad essere associata piuttosto con le regioni inferiori o ventrali (Smith and Jonides 1997).

Questi dati sono perfettamente sovrapponibili ai dati provenienti da ricerche sulla visione nei primati non umani, i quali descrivono due vie di elaborazione visiva: la via di elaborazione dorsale, deputata alla codifica della posizione spaziale (via del *where*), e la via di elaborazione ventrale deputata alla codifica di figure e oggetti (via del *what*) (Mishkin, Ungerleider e Macko, 1983).

Dati anatomici (Cavada and Goldman-Rakic 1991; Baizer, Desimone et al. 1993; Yeterian and Pandya 1995) suggeriscono che gli input provenienti da entrambe le vie visive, dorsale e ventrale, sono diretti sia alla corteccia prefrontale sia ai BG. Inoltre i BG inviano output non solo alle aree frontali, ma anche ad alcune aree posteriori implicate nell'elaborazione del materiale visivo (Middleton and Strick 1996).

Tutti questi dati ci spingono a pensare ai BG come regioni implicate nella memoria di lavoro visuo-spaziale. In effetti, esperimenti svolti su primati evidenziano l'implicazione dei BG nella circuiteria alla base della memoria di lavoro visiva e spaziale; in particolare, il nucleo dello striato maggiormente interessato risulterebbe essere il nucleo caudato (Goldman, Dethy et al. 1995; Levy, Friedman et al. 1997).

Ad ulteriore conferma del coinvolgimento dei BG nella memoria di lavoro visuo-spaziale ci sono dati provenienti da uno studio effettuato su primati non umani con una deplezione dopaminergica a livello dello striato (Collins, Wilkinson et al. 2000). Questi animali mostravano un deficit a carico della memoria di lavoro spaziale.

Ancora, è stato dimostrato che l'attivazione della via diretta nello striato stabilizzerebbe gli insiemi neuronali ad alta attività di scarica nella corteccia prefrontale, e ciò sarebbe, secondo alcuni autori, un meccanismo tramite il quale si favorirebbe un mantenimento "*on-line*" dell'informazione all'interno della memoria di lavoro (Durstewitz and Seamans 2006).

Dall'altro lato, la via indiretta sembrerebbe destabilizzare gli insiemi neuronali, facendoli diventare più suscettibili a nuovi input: uno stato che viene considerato come un *updating* dell'informazione nella memoria di lavoro (Durstewitz, Seamans et al. 2000).

Per quanto concerne la MP, alcuni studi avrebbero confermato che disfunzioni della memoria di lavoro sarebbero associate con una ridotta attività (Lewis, Dove et al. 2003) e

anormale perfusione sanguigna (Owen, Doyon et al. 1998) del nucleo caudato, sottolineando una relazione tra circuito fronto-striatale associativo e memoria di lavoro.

Nonostante queste evidenze, la maggior parte degli studi presenti in letteratura sulla relazione tra memoria a breve termine visuo-spaziale e dopamina si concentra sull'esplorazione del funzionamento dei recettori D1 e D2 a livello corticale, principalmente prefrontale (Williams and Goldman-Rakic 1995; Mehta, Sahakian et al. 1999; Mehta, Swainson et al. 2001; Goldman-Rakic, Castner et al. 2004; Mehta, Manes et al. 2004; Wang, Vijayraghavan et al. 2004).

Le performance in un compito di memoria di lavoro visuo-spaziale sarebbero quindi sottese al funzionamento di aree sottocorticali e di aree corticali, così come all'efficienza del sistema dopaminergico mesocorticale che va ad agire sui recettori D1 e D2 prefrontali. Nelle fasi iniziali della MP è stato riportato un aumento dell'assorbimento dopaminergico a livello prefrontale, presumibilmente dovuto a meccanismi di compensazione. La via dopaminergica che origina dall'area tegmentale ventrale (VTA) e proiettata alle aree prefrontali dorsali (via mesocorticale) sarebbe maggiormente attivata al fine di compensare la mancanza del supporto striatale durante task cognitivi complessi (Arnsten and Li 2005; Cools and D'Esposito 2011).

Nella MP, l'esecuzione di compiti di memoria a breve termine visuo-spaziale sarebbe influenzata, oltre che dall'*impairment* striatale, anche da complesse modificazioni a carico dei livelli di dopamina corticali, che includono sia alterazioni intrinseche alla malattia sia gli effetti della terapia farmacologia.

2.3.3.4 Decision-Making

Le patologie che coinvolgono i BG, come ad esempio la MP, la sindrome di Tourette, il disturbo ossessivo compulsivo, ci insegnano molto sulla relazione tra queste aree e i lobi frontali nel determinare la capacità di *decision-making*.

La selezione intenzionale ed adattiva (*goal-directed*) di un'azione non poggia soltanto sui meccanismi alla base dell'associazione stimolo-risposta (mediati dal loop associativo e motorio), ma anche sulla previsione e sulla valutazione dell'esito della risposta. A questa seconda funzione partecipa il circuito fronto-striatale limbico.

Il decision-making implica un'ampia rete di strutture multifunzionali che coinvolge la corteccia orbitofrontale, la corteccia del cingolo anteriore, i gangli della base e strutture emotive come l'amigdala.

Una serie di studi (effettuati su uomo, scimmie e topi) hanno indicato che il *network* neurale che comprende la corteccia frontale mediale, quella orbitale e il nucleo basolaterale dell'amigdala svolge un ruolo critico nella valutazione dello stimolo che seguirà un'azione scelta (Baxter and Murray 2002; Griffiths, Morris et al. 2014). Inoltre, sia nell'uomo che negli animali, lesioni del nucleo basolaterale dell'amigdala, delle regioni prefrontali associate o delle vie di connessione tra queste aree determinano difficoltà nell'adattare decisioni al valore dell'esito dell'azione (Balleine, Killcross et al. 2003; Camille, Griffiths et al. 2011; Zeeb and Winstanley 2013).

Alcuni autori (Puig, Antzoulatos et al. 2014) ritengono che il *network* amigdala-corteccia prefrontale computi il valore dell'esito dell'azione predetta e invii tale informazione ai BG, in particolare allo striato ventrale, il quale può dunque intervenire, tramite la via diretta e la via indiretta, nella selezione di un'azione tra le diverse opzioni proposte.

Secondo altri autori invece (Foerde and Shohamy 2011), alle porzioni ventrali dello striato sarebbe assegnato un ruolo critico nell'apprendimento, ma anche nel prevedere esiti gratificanti e nell'agire per ottenerli.

Questa seconda ipotesi è sostenuta da tutta una serie di studi sulla registrazione dei neuroni dopaminergici delle scimmie che dimostrano il ruolo della dopamina mesencefalica nell'apprendimento *reward-related*. Primo, i neuroni dopaminergici mesencefalici rispondono a rinforzi inaspettati con un'attività di scarica fasica e immediata. Secondo, se un *cue* predice regolarmente un rinforzo, la risposta dopaminergica si verifica immediatamente dopo la presentazione del *cue* invece che a ricompensa avvenuta. Terzo, se un rinforzo previsto non si presenta, si osserva una diminuzione del *firing* (Schultz, Apicella et al. 1993; Waelti, Dickinson et al. 2001; Fiorillo, Tobler et al. 2003). Ad ogni modo, è raro che un *cue* predica un rinforzo certo, più spesso un *cue* predice un esito in termini di probabilità. In questo caso la risposta fasica dei neuroni, sia al *cue* sia all'esito, varia con la probabilità che si presenti il rinforzo, in modo che un esito con un alto livello di prevedibilità comporta una elevata attività di scarica, mentre si ha un basso tasso di scarica per eventi rinforzanti che presentano una bassa probabilità di verificarsi (Fiorillo, Tobler et al. 2003).

È dunque chiaro che le regioni dopaminergiche mesencefaliche e lo striato ventrale (nucleo accumbens e caudato ventrale) svolgano un ruolo fondamentale nel *decision making*. In particolare, per ognuna delle alternative tra le quali il soggetto si trova a dover scegliere, lo striato ventrale permette di “pesare” e prevedere la probabilità che susseguia un esito gratificante.

Queste affermazioni sono avvalorate da tutta una serie di risultati ottenuti da studi fMRI nell'uomo, che si pongono a favore di una stretta relazione tra regioni dopaminergiche mesencefaliche, striato ventrale e decision making (Aron, Shohamy et al. 2004; O'Doherty, Dayan et al. 2004; Schonberg, Daw et al. 2007; D'Ardenne, McClure et al. 2008; Schonberg, O'Doherty et al. 2010).

Come è stato descritto anche in precedenza (vedi paragrafo 2.3.3.1), nelle fasi iniziali della MP il circuito fronto-striatale limbico sembra meno interessato dai processi di deplezione dopaminergica.

Compiti di apprendimento inverso (*reversal learning*), che valutano il bilanciamento tra segnali “go” e “no-go” (Frank, Seeberger et al. 2004), vengono frequentemente usati in clinica per valutare l'efficienza della circuiteria fronto-striatale limbica (OFC/ACC, caudato ventrale/nucleo accumbens) (Swainson, Rogers et al. 2000).

Se si considerano le differenze riguardanti il grado di captazione di dopamina tra le diverse regioni striatali lungo tutto il decorso della malattia, appare evidente che nelle prime fasi soggetti affetti da MP in assenza di trattamento farmacologico (*off medication*) ottengono prestazioni migliori nei compiti di apprendimento inverso rispetto ai compiti che implicano i circuiti dorso-caudati (Swainson, Rogers et al. 2000; Cools 2006; Cools, Lewis et al. 2007; Cools, Miyakawa et al. 2010).

All'opposto, la terapia dopaminergica migliora i compiti connessi al circuito associativo e peggiora i compiti di apprendimento inverso, connessi al circuito limbico (Swainson, Rogers et al. 2000; Cools 2006; Cools, Lewis et al. 2007; Graef, Biele et al. 2010; MacDonald, MacDonald et al. 2011; Vo, Seergobin et al. 2016).

Questi effetti paradossi del trattamento farmacologico sono probabilmente dovuti all'*over-dose* dopaminergica a livello dello striato ventrale relativamente risparmiato in queste fasi della malattia (Gotham, Brown et al. 1986; Gotham, Brown et al. 1988; Cools 2006; Cools, Lewis et al. 2007; Cools, Miyakawa et al. 2010).

Soggetti affetti da MP tendono, come i soggetti sani, ad evitare *outcome* negativi quando sono in assenza di trattamento farmacologico; diversamente sono estremamente sensibili agli *outcome* positivi quando sono sotto trattamento (Frank, Seeberger et al. 2004). In altre parole, la terapia dopaminergica favorisce i segnali e le risposte “Go” a sfavore di quelle “No-Go”.

Alcuni autori hanno cercato di distinguere due componenti funzionalmente differenti del circuito fronto-striatale limbico. Alcune evidenze suggeriscono che il circuito OFC-caudato ventrale moduli comportamenti sociali/emotivi mentre il circuito ACC-nucleo accumbens sia implicato nella motivazione e nell’integrazione di aspetti cognitivi ed emotivi (Tekin and Cummings 2002).

Di conseguenza, una ipoattivazione del circuito limbico, specialmente del circuito ACC-nucleo accumbens, porterebbe verso sindromi amotivazionali come apatia, abulia o anedonia. Diversamente, una iperattivazione porterebbe a comportamenti impulsivi.

Studi clinici infatti, suggeriscono che nel 10% circa dei soggetti affetti da MP e trattati con farmaci dopaminergici si assista allo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi (ICD) (Giovannoni, O’Sullivan et al. 2000; Weintraub, Koester et al. 2010). Questi possono includere: gioco d’azzardo patologico, sindrome da acquisto compulsivo, *binge-eating*, ipersessualità e perfino comportamenti da dipendenza (*addictive behaviours*).

È riconosciuto come il rilascio di dopamina a livello del nucleo accumbens abbia effetti gratificanti (Schultz 2002); se quindi si pensa all’eccessivo rilascio di dopamina a livello dello striato ventrale si capisce come questo possa portare al perpetuarsi di comportamenti impulsivi.

I disturbi da discontrollo degli impulsi sono quindi dei disturbi iatrogeni conseguenti perlopiù alla somministrazione di farmaci dopamino-agonisti; difficilmente compaiono in seguito al trattamento con L-DOPA. Infatti, in uno studio longitudinale effettuato su pazienti con MP e ICD, la riduzione della dose dopamino-agonista e concomitante aumento della dose di L-DOPA, portava generalmente alla scomparsa dei comportamenti impulsivi (Mamikonyan, Siderowf et al. 2008).

2.3.3.5 *Apprendimento e memoria*

L'apprendimento associativo tra stimoli e risposte è un'abilità fondamentale di ogni specie animale, in quanto favorisce l'adattamento all'ambiente. Lo striato, in particolare il nucleo caudato, svolge un ruolo chiave in questo tipo di apprendimento (Seeger and Cincotta 2006).

È stato evidenziato come i circuiti fronto-striatali siano alla base di alcune forme di apprendimento, nello specifico, sarebbero implicati nel sistema di apprendimento procedurale (Shohamy, Myers et al. 2004). Infatti, alcuni studi rivelano che soggetti affetti da MP impiegherebbero più tempo durante l'apprendimento in un compito associativo implicito ma, successivamente, non avrebbero problemi nel generalizzare quanto appreso. Viceversa, soggetti con lesioni ippocampali mostrerebbero un pattern opposto, con una buona capacità di apprendimento associativo, ma gravi difficoltà nel generalizzare le informazioni apprese quando stimoli familiari venivano presentati in una combinazione nuova (Swainson, Rogers et al. 2000; Myers, Shohamy et al. 2003; Shohamy, Myers et al. 2006).

Questi dati dimostrerebbero come lo striato sia implicato nell'apprendimento inflessibile tra stimolo e risposta (associativo), mentre l'ippocampo sia necessario per una generalizzazione di quanto appreso in contesti nuovi.

Il ruolo dello striato nell'apprendimento procedurale sarebbe strettamente collegato al suo ruolo nel *chunking* di sequenze di azioni. Attraverso la pratica ripetuta, sotto-azioni di un comportamento complesso potrebbero diventare unite in una singola procedura (Graybiel 2008; Barnes, Mao et al. 2011). Il processo di *chunking* comporta l'idea che una volta che una sequenza di azioni sia unita in una singola procedura, le diverse componenti del comportamento perdono la flessibilità e non sono più accessibili separatamente. Lo sviluppo di questa sequenza unitaria è associato con un cambiamento delle aree anatomiche implicate; da un interessamento iniziale del nucleo caudato dorsale si avrebbe un passaggio dell'elaborazione dell'informazione al putamen (Hikosaka 1998).

Dati provenienti da studi sulla MP, uno dei modelli più influenti sulle disfunzioni dei BG, dimostrerebbero che i BG sottendono l'apprendimento prova ed errori, guidato da feedback, così come l'apprendimento di procedure. Queste funzioni, connesse ai BG,

sembrerebbero essere indipendenti dal fatto che l'apprendimento sia implicito o esplicito (Henke 2010; Seger, Dennison et al. 2011).

Abbiamo evidenziato come la capacità di apprendere da feedback, piuttosto che la capacità di apprendere implicitamente, dipenderebbe dai BG. In aggiunta alla presenza del feedback, risulta essere di fondamentale importanza il tempo (*timing*) entro il quale viene presentato il feedback (Foerde and Shohamy 2011).

La dopamina favorisce l'apprendimento nei BG facilitando la plasticità cortico-striatale, presumibilmente rinforzando la rappresentazione della risposta rinforzata o dello stimolo (Reynolds and Wickens 2002). Inoltre, importante per la suddetta tesi, la risposta dopaminergica avverrebbe approssimativamente 100 ms dopo il rinforzo (Redgrave and Gurney 2006). Il rinforzo contingente e il ridotto intervallo di tempo tra azione ed esito, faciliterebbero il rafforzamento dell'azione appropriata nello striato.

Quest'idea è stata validata in uno studio che metteva a confronto soggetti affetti da MP e soggetti sani. Veniva manipolato l'intervallo di tempo tra la risposta fornita dall'esaminato e il feedback in un compito apprendimento probabilistico (Foerde and Shohamy 2011). Ai partecipanti veniva chiesto di categorizzare uno stimolo come appartenente alla categoria uno o alla categoria due. Come nel "*weather prediction*" task, l'associazione tra stimolo ed esito era probabilistica e veniva appresa attraverso un apprendimento prova ed errori. L'apprendimento poteva avvenire in due condizioni differenti. Nella prima condizione, alla risposta dell'esaminato seguiva immediatamente il feedback; nell'altra, il feedback veniva mostrato dopo 6 secondi di ritardo. Soggetti affetti da MP sarebbero risultati deficitari nell'apprendimento con il feedback immediato, ma non quando il feedback era ritardato di 6 secondi (*ibidem*). Diversamente, i soggetti sani apprenderebbero nella stessa misura in entrambe le condizioni (fig.7).

Questi risultati suggerirebbero che, nonostante le simili performance dei controlli in entrambe le condizioni sperimentali, i sistemi neurali che supportano questi due tipi di apprendimento potrebbero differire.

Questo è proprio quello che sarebbe stato evidenziato da uno studio di *imaging* funzionale che esaminava l'attivazione cerebrale nelle due condizioni del compito sopra descritto. Gli autori evidenziano che quando l'apprendimento avviene per mezzo di un feedback immediato si assiste ad un coinvolgimento dello striato; apprendere attraverso feedback ritardati invece, coinvolge principalmente l'ippocampo (Foerde and Shohamy 2011).

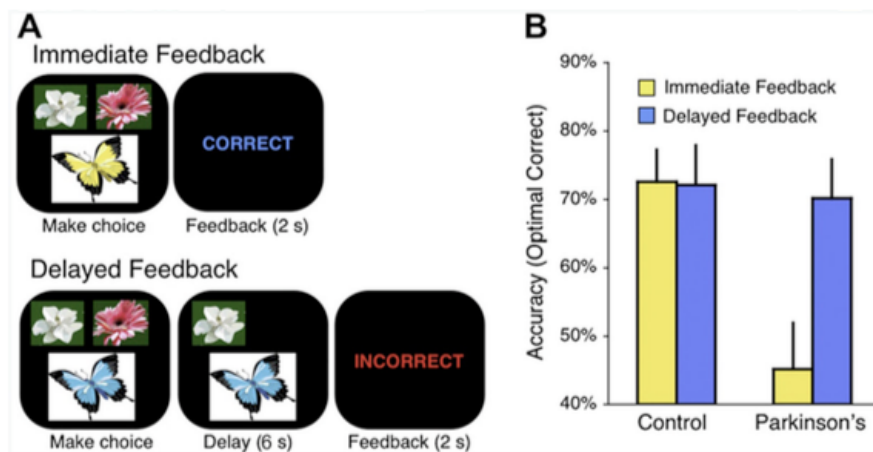


Figura 7; Apprendimento tramite feedback immediato o differito. (A) Esempio di una prova dove il feedback veniva presentato immediatamente e dopo 6 secondi. (B) performance dei soggetti affetti da MP e controlli appaiati per età (Foerde and Shohamy, 2011).

Quindi l'intervallo temporale del feedback, e non solo la sua presenza, giocherebbe un ruolo fondamentale nel modulare il coinvolgimento di sistemi di memoria differenti e nel determinare il pattern di apprendimento deficitario/normale nei soggetti affetti da MP.

Oltre al *timing*, un altro fattore importante da tenere in considerazione è la valenza (positiva o negativa) del feedback. Infatti, è chiaro che un soggetto possa apprendere sia ottenendo feedback positivi (rinforzo positivo), sia evitando feedback negativi (rinforzo negativo). La capacità di un soggetto di apprendere in un modo o nell'altro è strettamente dipendente dalla via diretta e indiretta dei BG, quindi, come le definisce Frank (2005) dalla via Go e dalla via No-Go. In accordo con questa idea, sono state evidenziate dissociazioni nell'apprendimento tramite rinforzi o tramite punizioni nei soggetti affetti da MP (Frank, Seeberger et al. 2004; Moustafa, Cohen et al. 2008).

In paradigmi di apprendimento probabilistico, soggetti affetti da MP non sottoposti a trattamento dopaminergico sarebbero in grado di apprendere da feedback negativi, ma non da feedback positivi; un pattern inverso si osserverebbe invece, nei soggetti trattati farmacologicamente.

Questi studi mostrerebbero come l'apprendimento sia influenzato differentemente dalla valenza del feedback in accordo ai livelli di dopamina, i quali possono a loro volta essere

influenzati dalla malattia, dall'intervento farmacologico o da polimorfismi genetici individuali.

Durante il decorso della MP si assisterebbe all'interessamento fisiopatologico di diverse vie sia a livello mesencefalico sia a livello dei BG. I dati esposti suggerirebbero quindi, che potrebbero esserci conseguenze diverse nell'apprendimento tramite rinforzi o tramite punizioni durante tutto il corso della malattia.

Per concludere, nella MP è presente un danneggiamento di aree mesencefaliche dopaminergiche essenziali per il corretto funzionamento cerebrale. Nelle prime fasi della malattia, la deplezione dopaminergica interessa perlopiù i BG, e ciò comporta la comparsa delle manifestazioni motorie spesso accompagnate da deficit cognitivi (che possono includere: *set-shifting*, pianificazione, *decision-making*, memoria di lavoro visuo-spaziale, apprendimento associativo e procedurale) e disturbi neuropsichiatrici.

Come abbiamo visto, le afferenze dopaminergiche mesencefaliche e i BG sono delle componenti chiave per lo sviluppo appropriato di comportamenti intenzionali (*goal-directed*). Sottendono la capacità di valutare correttamente diversi aspetti di un rinforzo, incluso il suo valore, il rischio e la prevedibilità; l'abilità di inibire scelte maladattive attraverso le esperienze passate; sostengono la capacità di pianificazione; l'abilità di spostarsi da un set cognitivo ad un altro e la capacità di mantenere “*on-line*” e di maneggiare più informazioni.

Il soggetto affetto da MP può presentare già dal momento della diagnosi, difficoltà connesse al comportamento organizzato ed intenzionale che contribuiscono a peggiorare ulteriormente la qualità della vita.

È infine importante ricordare che, fattori come il trattamento farmacologico e le differenze genetiche individuali influenzano fortemente le manifestazioni cliniche della MP. Gli effetti benefici della terapia dopaminergica sono dovuti ad un aumento dell'azione della DA in diversi distretti neuroanatomici; allo stesso tempo però, possono emergere effetti avversi (ad esempio il ICD) dovuti ad un *overdose* dopaminergica in aree prevalentemente risparmiate dalla malattia.

CAPITOLO III

ASPETTI MOTORI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

In modo coerente con quanto descritto originariamente da James Parkinson, la MP è stata tradizionalmente considerata come un disturbo prettamente motorio, secondario alla focale degenerazione dei neuroni dopaminergici nella sostanza nera. Tuttavia, più recentemente, lo studio dei fenotipi clinici della malattia ha favorito l'emergere di una visione diversa, mostrando la MP come una malattia neurodegenerativa multisistemica che include sia aspetti motori sia aspetti non motori. In questo capitolo verranno trattati brevemente i principali sintomi motori della MP.

3.1 Tremore

Uno dei sintomi cardine della malattia, specialmente nel sottotipo *tremor-dominant* (Hughes, Daniel et al. 1993; Thenganatt and Jankovic 2014) è appunto il tremore. Tale termine denota un movimento ritmico involontario ad una o più regioni corporee (Deuschl, Bain et al. 1998).

I soggetti affetti da MP possono mostrare diverse tipologie di tremore (Schneider, Edwards et al. 2007; Hallett 2012).

Il tremore più comunemente presente nella MP è il tremore a riposo: questo sintomo si manifesta in modo unilaterale o asimmetrico, aumenta di intensità quando il soggetto si trova ad affrontare situazioni emotivo-affettive stressanti e, al contrario, si riduce o scompare del tutto durante l'esecuzione del movimento, così come durante il sonno (Costa and Caltagirone 2009).

Questo tipo di tremore coinvolge generalmente i segmenti distali dell'arto superiore e si può osservare sia durante la marcia del soggetto sia in altri momenti, ad esempio quando si trova seduto.

Un altro tipo di tremore, non infrequentemente associato al tremore a riposo, è il tremore riemergente (*re-emergent tremor*). Questo può manifestarsi, dopo una certa latenza,

durante un movimento volontario. Inoltre presenta caratteristiche cliniche simili al tremore a riposo, tra le quali: la stessa frequenza, l'asimmetria, la risposta alla L-DOPA e gli stessi meccanismi fisiopatologici (Jankovic, Schwartz et al. 1999).

In alcuni soggetti può essere presente una seconda forma di tremore d'azione che presenta però una diversa frequenza. Questa forma è più rara, si trova in meno del 15% dei soggetti affetti da MP, e viene spesso descritta come una combinazione di tremore essenziale e MP (Koller, Vetere-Overfield et al. 1989). Molti di questi soggetti infatti, presentano un tremore d'azione già molti anni prima dell'esordio degli altri sintomi della malattia.

Un'ultima forma di tremore descritta nei soggetti affetti da MP è quella caratterizzata da tremore d'azione con una frequenza elevata, molto spesso definito "*rippling*" (Deuschl, Bain et al. 1998).

Di seguito, verrà effettuata una breve rassegna dei dati fisiopatologici del tremore a riposo. Questa tipologia di tremore, maggiormente rispetto alle altre sopra descritte, mostra un'elevata specificità per la MP.

Sebbene sia presente una forte specificità, i sintomi tremorigeni non correlano né con la progressione della malattia, né con l'estensione della degenerazione dopaminergica valutata attraverso PET o tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT) (Tissingh, Bergmans et al. 1998; Leenders and Oertel 2001).

Nonostante in letteratura siano presenti alcuni studi che indicano come il tremore sia sotteso alla perdita di cellule dopaminergiche (Helmich, Hallett et al. 2012), altre evidenze suggeriscono una forte correlazione tra la severità del tremore e la diminuita affinità di legame dei recettori serotoninergici nel nucleo del rafe mediano (Doder, Rabiner et al. 2003). Tuttavia questi risultati rimangono controversi in quanto farmaci serotoninergici di solito non migliorano la sintomatologia tremorigena (Hallett 2012).

Diverse sono le ipotesi suggerite per spiegare la fisiopatologia del tremore a riposo, ma al momento, nessuna di queste sembra essere abbastanza esaustiva. In una moltitudine di aree corticali e sotto-corticali sono state individuate popolazioni di neuroni che mostrano una frequenza di scarica che correla con il tremore; tuttavia l'esatta localizzazione dell'area di origine (*pacemaker*) è ancora dibattuta (Deuschl, Bain et al. 1998; Helmich, Hallett et al. 2012).

Senza dubbio alcune regioni neuroanatomiche sembrano essere interessate più di altre. Alcune evidenze mostrano un ruolo chiave, nella genesi del tremore, svolto dai neuroni di

relay talamo-corticali, i quali ricevono anche input dal cervelletto, altro distretto fortemente implicato (Llinas, Urbano et al. 2005).

Altri modelli indicano l'importanza del cervelletto nella patogenesi del tremore parkinsoniano. L'anormale sincronizzazione dei circuiti che includono il nucleo cerebellare dentato, il talamo e la corteccia, così come dei circuiti ganglio-talamo-corticali, sono, secondo questi modelli, i principali attori che producono il tremore a riposo (Helmich, Janssen et al. 2011; Helmich, Hallett et al. 2012).

3.2 Bradicinesia

Secondo i criteri diagnostici proposti dalla *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* il sintomo necessario per effettuare una diagnosi di MP è la bradicinesia, associato ad almeno un altro degli altri tre sintomi considerati maggiori (tremore a riposo, rigidità muscolare, instabilità posturale).

Il termine bradicinesia spesso si associa a quelli di ipocinesia e acinesia. Questi termini definiscono un gruppo di disturbi funzionali del movimento volontario caratterizzati principalmente dalla lentezza.

La bradicinesia si riferisce alla lentezza di un movimento in corso di attuazione; il termine acinesia indica l'assenza di movimenti volontari, spontanei (ad esempio espressioni facciali) o associati (ad esempio i movimenti pendolari della braccia durante la marcia); l'ipocinesia si riferisce all'ampiezza dei movimenti, che va riducendosi.

Questa costellazione di sintomi si manifesta di frequente nel soggetto affetto da MP, il quale può presentare una marcata riduzione delle espressioni facciali (ipomimia o *facies* ipomimica), ipofonia e disprosodia meccanica così come problemi di deglutizione a causa di una incoordinazione dei muscoli faringei, con conseguente scialorrea. Altre manifestazioni che si possono osservare in questi soggetti sono ad esempio: la lentezza nell'alzarsi da una sedia, la riduzione o la perdita dei gesti spontanei, la micrografia, la riduzione dei movimenti pendolari delle braccia, la riduzione dell'ampiezza dei passi e della velocità.

La fisiopatologia della bradicinesia non è stata tuttora compresa in modo esaustivo. Ciò nonostante, tra le manifestazioni cardine della malattia, la bradicinesia è il sintomo che meglio viene spiegato dal modello classico del funzionamento dei BG (vedi paragrafo 2.3.1). Secondo questo modello nella MP si assiste ad una maggiore attività della via

indiretta a discapito della via diretta. Ciò comporta l'incapacità, da parte dei circuiti ganglio-talamo-corticali, di rinforzare quei meccanismi corticali che sottendono la preparazione e l'esecuzione del programma motorio (Albin, Young et al. 1989; DeLong 1990; Berardelli, Rothwell et al. 2001).

Nei soggetti affetti da MP sono inoltre state documentate diverse alterazioni funzionali che possono contribuire alle difficoltà nell'esecuzione dei movimenti, tra queste possiamo includere alterazioni dell'eccitabilità corticale (Ni, Bahl et al. 2013), delle funzioni somato-sensoriali (Conte, Khan et al. 2013), dell'integrazione senso-motoria (Fellows, Noth et al. 1998; Tamburin, Fiaschi et al. 2003) e cambiamenti del pattern di attivazione neuronale nelle corteccie motorie, premotorie e motorie supplementari (Sabatini, Boulanouar et al. 2000; Yu, Sternad et al. 2007). Ad ogni modo, ad oggi, non è ancora chiaro se queste alterazioni rappresentano dei veri meccanismi fisiopatologici della bradicinesia o se siano dei cambiamenti compensatori (Yu, Sternad et al. 2007; Lindenbach and Bishop 2013; Ni, Bahl et al. 2013).

3.3 Rigidità

La rigidità o ipertonia plastica è un segno comune di molte patologie considerate extrapiramidali, inclusa la MP. Si distribuisce in modo ubiquitario nei gruppi muscolari, sia flessori che estensori, nelle fasi iniziali della malattia è frequentemente unilaterale, e può variare durante l'arco della giornata secondo il tono dell'umore, perturbazioni emotive e l'influenza dei farmaci.

Diversamente dal tremore, la severità della rigidità e della bradicinesia correla positivamente con il grado di depigmentazione della sostanza nera (Greffard, Verny et al. 2006) e, allo stesso modo, con la diminuzione della captazione della fluorodopa F 18 (¹⁸F-dopa) nello striato durante un esame PET (Otsuka, Ichiya et al. 1996). Queste evidenze testimoniano la diversità dei meccanismi patogenetici che sottendono da un lato la rigidità e la bradicinesia, dall'altro il tremore. Tali dati sono in accordo con gli effetti del trattamento dopaminergico: infatti, mentre i primi sintomi si mostrano maggiormente responsivi al trattamento, lo stesso non può essere affermato per il tremore, il quale sembra essere meno sensibile agli agenti dopaminergici.

3.4 Atteggiamento posturale, equilibrio e disordini della marcia

I disordini della postura, dell'equilibrio e della marcia sono manifestazioni comuni nella MP. Questi disturbi contribuiscono ad aumentare il rischio di cadute e a peggiorare la qualità della vita di questi soggetti (Doherty, van de Warrenburg et al. 2011; Grabli, Karachi et al. 2012).

Per quanto riguarda l'atteggiamento posturale, questo presenta delle caratteristiche comuni in molti soggetti affetti da MP: si parla di una postura camptocormica. Questo atteggiamento posturale è strettamente intrecciato al progressivo aumento della rigidità e dell'instabilità, e le alterazioni tipiche sono: un tronco anteflesso, avambracci semiflessi e intraruotati, cosce adotte e in leggera flessione sul tronco.

Un ampio numero di alterazioni, sia a carico del sistema nervoso centrale, sia quello di periferico, sono state proposte per spiegare la patogenesi delle modificazioni dell'atteggiamento posturale che si manifestano in questi soggetti. Queste includono: l'asimmetria della deplezione dopaminergica a livello dello striato, la rigidità, la distonia, un processamento anormale delle afferenze vestibolari e propriocettive, la presenza di difficoltà nella cognizione spaziale, una focale miopatia dei muscoli paraspinali e alterazioni a livello spinale (Doherty, van de Warrenburg et al. 2011; Castrioto, Piscicelli et al. 2014).

Nonostante la grande mole di studi presenti in letteratura a riguardo, ad oggi, le conoscenze sulla fisiopatologia delle modificazioni dell'atteggiamento posturale dei soggetti affetti da MP risultano essere carenti.

Un'altra manifestazione frequentemente osservata nella MP è l'instabilità posturale. Questa origina da una perdita di riflessi posturali di raddrizzamento che si unisce agli altri sintomi come la bradicinesia e la rigidità. La perdita dei riflessi posturali avviene nelle prime fasi della malattia, ma diventa disabilitante nelle fasi più avanzate, nel momento in cui il paziente perde la capacità di correggere nel tempo debito la propria postura, determinando così un aumento della frequenza delle cadute e dei possibili danni che ne scaturiscono.

Anche i disordini della marcia sono delle manifestazioni ordinarie della MP. La deambulazione è il risultato di un'interazione dinamica tra la messa in atto di programmi motori e meccanismi di feedback di tipo visivo, propriocettivo e vestibolare. Data la complessità anatomica dei circuiti che sottendono questi movimenti apparentemente banali, si capisce come i disturbi della marcia e dell'equilibrio nella MP possono essere

eterogenei e variare da soggetto a soggetto (Grabli, Karachi et al. 2012).

Nelle prime fasi della MP i disordini della marcia possono riflettere la bradicinesia e l'ipocinesia. In questi casi la deambulazione si manifesta con una riduzione della velocità e dell'ampiezza dei passi.

In linea con questa ipotesi, si nota come in molti casi la marcia "bradicinetica" possa andare in contro ad un miglioramento in seguito alla somministrazione di farmaci dopaminergici (Grabli, Karachi et al. 2012).

La caratterizzazione dei disordini della marcia diviene estremamente più complicata nelle fasi più avanzate della malattia, quando alterazioni in diversi sistemi neuronali possono contribuire a tali manifestazioni. Nelle fasi avanzate della MP la deambulazione è chiaramente alterata, tuttavia risulta spesso difficoltoso definire gli specifici contributi dei deficit sensoriali, motori o cognitivi (funzioni esecutive ed attentive) così come di altri fattori, ad esempio l'equilibrio, la paura, la debolezza muscolare o la fatica (Giladi, Horak et al. 2013).

Inoltre, sono implicati differenti sistemi neurotrasmettitoriali, tra cui il sistema noradrenergico, serotoninergico e colinergico. In particolare, diversi studi suggeriscono che le disfunzioni del nucleo colinergico peduncolo-pontino svolgano un ruolo chiave nei disordini della marcia nelle fasi avanzate della MP (Karachi, Grabli et al. 2010; Yarnall, Rochester et al. 2011; Benarroch 2013; Kalia, Brodchie et al. 2013). In accordo con queste affermazioni, alcuni lavori hanno mostrato un miglioramento della deambulazione in soggetti affetti da MP in seguito alla somministrazione di anticolinesterasici (Yarnall, Rochester et al. 2011; Kalia, Brodchie et al. 2013).

3.4.1 Freezing

Un particolare disturbo della deambulazione che merita di essere trattato in un paragrafo a parte è il *freezing* detto anche fenomeno del "congelamento".

Con il progredire della MP si può assistere a tale disturbo transitorio, caratterizzato dall'incapacità ad iniziare la marcia (esitazione iniziale) o a cambiare repentinamente direzione. Questo disturbo è associato ad un aumento del rischio di cadute, un peggioramento della mobilità e della qualità della vita (Perez-Lloret, Negre-Pages et al. 2014).

Durante un episodio di congelamento, il soggetto può deambulare trascinando i piedi

(*shuffling gait*), può mostrare un tremore alle ginocchia o una completa acinesia. Questi episodi vengono tipicamente descritti dai pazienti con la sensazione di avere i “piedi congelati” o “incollati al terreno”.

Il *freezing* può manifestarsi o peggiorare durante i cambiamenti di direzione (esitazione di svolta), l'avvicinamento a strettoie (ad esempio, passare attraverso una porta) o durante il passaggio in spazi affollati; inoltre può presentarsi quando il soggetto si trova a dover compiere più attività in modo simultaneo (*dual tasking*), come ad esempio deambulare e parlare allo stesso tempo (Giladi and Hausdorff 2006; Heremans, Nieuwboer et al. 2013). Anche fattori emozionali come lo stress o l'ansia possono contribuire all'esordio di un episodio di congelamento (Nutt, Bloem et al. 2011).

Per quanto concerne la basi fisiopatologiche di questo disturbo possiamo affermare che la deplezione dopaminergica da sola non può spiegare esaustivamente il fenomeno del *freezing*: infatti da un lato questo disturbo presenta una bassa risposta alla terapia dopaminergica, dall'altro si può manifestare anche in altre patologie “non dopaminergiche” (Nutt, Bloem et al. 2011; Benarroch 2013).

Nonostante la deambulazione sia stata per lungo tempo considerata un'attività motoria di basso livello, automatizzata, sottesa da funzioni corticali semplici e perlopiù da aree sottocorticali, ad oggi diversi *marker* biologici suggeriscono un cambiamento di prospettiva. Alcuni recenti studi hanno individuato che la riduzione dell'innervazione colinergica corticale, i depositi di amiloide e l'atrofia della sostanza grigia nel lobo parietale inferiore e nel giro angolare siano fortemente implicati nella fisiopatologia del *freezing* (Bohnen, Frey et al. 2014; Herman, Rosenberg - Katz et al. 2014).

Questi lavori mettono in luce un importante ruolo svolto dalle funzioni cognitive superiori, come l'attenzione e le funzioni esecutive, nella patogenesi di questo sintomo.

Le più recenti ipotesi sulla fisiopatologia del *freezing* considerano infatti questo disturbo come una disfunzione multisistemica, nella quale le funzioni cognitive svolgono un ruolo decisamente significativo (Nieuwboer and Giladi 2013; Perez-Lloret, Negre-Pages et al. 2014). Basti pensare all'influenza dello stato emotivo o del *dual tasking* su questa manifestazione sintomatica per capire come ci sia una stretta relazione tra *freezing* e funzioni cognitive superiori (per un approfondimento su alcuni modelli vedi Lewis and Barker, 2009 o Factor et al., 2014).

CAPITOLO IV

ASPETTI NON MOTORI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

È sempre più evidente che la MP rappresenta una malattia multisistemica che coinvolge l'intero sistema nervoso. Come tale è infatti caratterizzata da un ampio complesso di sintomi e disturbi che interessano sia gli aspetti motori, ma anche gli aspetti autonomici, cognitivi ed emotivi del soggetto.

L'eziologia dei disturbi non motori è decisamente complessa e include le alterazioni neurofisiopatologiche della MP, l'esposizione al trattamento farmacologico, così come alcuni fattori psicosociali.

Il principale danno a livello anatomico, causa dei sintomi motori, si riscontra a carico della via dopaminergica nigrostriatale ma, come abbiamo già esposto, non risulta essere l'unico cambiamento fisiopatologico nella malattia. Sono interessati, infatti, più neurotrasmettitori e più regioni neuroanatomiche che contribuiscono alla comparsa dei sintomi non motori, alcuni dei quali presenti già nelle fasi precliniche della malattia (fig.8).

Nonmotor Symptoms	Presumed Underlying Brain Structures	Documented in Premotor Phase	Corresponding Braak Stage*
Smell loss*	Olfactory bulb; anterior olfactory nucleus; amygdala; perirhinal cortex	Hyposmia	1
Autonomic dysfunction*	Amygdala; dorsal nucleus of the vagus; intermediolateral column of the spinal cord; sympathetic ganglia; enteric plexus neurons	Constipation; genitourinary dysfunction	1
Sleep disturbances*	Nucleus subcaeruleus; pedunculopontine nucleus; thalamus; hypothalamus	REM behavior disorder	2
Behavioral/emotional dysfunction	Locus caeruleus; raphe nuclei; amygdala; mesolimbic, mesocortical cortex	Excessive daytime sleepiness	2-3
Hallucinations, psychosis	Amygdala; limbic cortex	Depression; anxiety	2-3
Dementia and cognitive dysfunction	Frontal and ventral temporal lobe/neocortex, hippocampus, amygdala, nucleus basalis of Meynert, locus caeruleus	??†	4-5
		??†	5-6

Figura 8; la figura mostra alcuni dei sintomi non motori causati da alterazioni cerebrali. Tali sintomi sono classificati secondo l'organizzazione stadiale di Braak (vedi paragrafo 2.1).[†] Allucinazioni, psicosi e demenza, quando presenti prima delle manifestazioni motorie, sono indicative di demenza a corpi di Lewy. (Tolosa et al., 2009).

L'esplorazione mediante colloquio clinico di alcuni sintomi che possono presentarsi durante le fasi precliniche della malattia, come ad esempio l'iposmia, la stipsi o la presenza di disturbo comportamentale della fase REM, può fornire importanti informazioni su dove e quando i processi patogenetici della MP sono iniziati.

I sintomi non motori della malattia hanno un forte impatto sulla qualità della vita del soggetto, così come su quella dei *caregiver*, e l'interesse dedicato a queste manifestazioni è fortemente aumentato negli ultimi anni.

Di seguito verranno esaminati alcuni dei principali disturbi non motori della MP. In particolare si è deciso di approfondire quei disturbi che risultano maggiormente rilevanti per l'esame neuropsicologico, tra cui: disturbi del sonno, del tono dell'umore, l'apatia, le psicosi e le allucinazioni, e i deficit cognitivi.

4.1 Disturbi del sonno

I disturbi del sonno sono tra le manifestazioni non motorie più frequenti nella MP: il 90% di questi soggetti infatti presenta insonnia, ipersonnia, frammentazione del sonno, terrore notturno, incubi, movimenti notturni anomali o disturbo comportamentale della fase REM (*REM Behavioural Disorder* o RBD) (Smith, Ellgring et al. 1997; Aarsland, Larsen et al. 1999; Pappert, Goetz et al. 1999; Arnulf, Bonnet et al. 2000).

Lo spettro dei disturbi del sonno include più frequentemente una difficoltà a mantenere il sonno per tutta la notte e una frammentazione dello stesso, piuttosto che disturbi di induzione. Le cause di questi sintomi sono multifattoriali, ma la degenerazione delle strutture tronco-encefaliche e delle vie talamo-corticali risulta essere l'ipotesi più affermata.

Un altro disturbo del sonno spesso presente già nelle fasi pre-cliniche della malattia è il RBD. Questo disturbo è descritto, nell'*International Classification of Sleep Disorders* (ICSD), nella categoria delle parasonnie associate al sonno REM, ed è caratterizzato da una mancata atonia muscolare tipica di questa fase del sonno (*REM Sleep Without Atonia*) misurabile attraverso l'elettromiogramma (EMG).

Le manifestazioni cliniche più evidenti sono vocalizzazioni e un'attività motoria anormale. A differenza di persone che parlano, ridono o producono vocalizzi durante le fasi del sonno NREM e REM, queste vocalizzazioni raggiungono l'intensità di urla e sembrano dovute a

sogni sgradevoli come incubi.

Mentre improvvise contrazioni muscolari, circoscritte agli arti inferiori, possono essere comuni durante il sonno di soggetti sani (soprattutto nella fase N1), individui con RBD mostrano un'attività motoria che si presenta inizialmente con movimenti ripetitivi e, successivamente con un'attività apparente intenzionale. L'individuo può quindi iniziare ad agitarsi, correre, saltare fuori dal letto; molto spesso durante questi comportamenti possono verificarsi danni fisici al paziente stesso o al partner di letto.

I vocalizzi e le attività motorie messe in atto sono in stretto rapporto con il contenuto del sogno del soggetto. Spesso questi sogni vengono descritti come incubi in cui l'individuo è rincorso e attaccato da animali o persone.

Il RBD è frequentemente associato a patologie neurodegenerative, in particolare alle sinucleinopatie come la MP, la demenza a corpi di Lewy e l'atrofia multisistemica (MSA) (Fulda 2011). Viene considerato come una manifestazione prodromica di tali sindromi: infatti individui con RBD hanno un rischio del 65% di sviluppare la MP nei successivi 10 anni (Boeve 2010).

Alcuni soggetti affetti da MP potrebbero manifestare forme miti di RBD e potrebbero, durante l'anamnesi clinica, non menzionare tali manifestazioni notturne se non specificatamente richiesto dallo specialista. Altri soggetti, in particolare individui che dormono da soli, potrebbero non essere consapevoli delle parasonnie. Casi come questi possono portare ad una sottostima della prevalenza di questo disturbo che, ad ogni modo, risulta essere compresa tra il 30 e il 41% nella popolazione di pazienti con MP (Wetter, Trenkwalder et al. 2001; Gagnon, Bédard et al. 2002)(Diederich, Vaillant et al. 2005; De Cock, Vidailhet et al. 2007).

Inoltre la presenza di RBD si associa ad un aumento del rischio di sviluppo di deficit cognitivi come *mild cognitive impairment* (MCI) o demenza (Boot et al. 2012). In linea con queste evidenze, un altro lavoro ha messo in luce una prevalenza minore di questo sintomo nel sottotipo tremor-dominant, tipicamente riconosciuto come variante "benigna" della malattia (Kumru, Santamaria et al. 2007).

Una particolare tipologia di ipersonnia, associata di frequente alla stanchezza (*fatigue*), è l'eccessiva sonnolenza diurna (ESD). Tali sintomi, distinti, ma almeno in parte sovrapponibili, sono presenti nel 15-50% dei soggetti affetti da MP (Friedman and Friedman 1993; Tandberg, Larsen et al. 1999). Inoltre, l'EDS correla positivamente con alcune manifestazioni cliniche come il grado avanzato di malattia, la presenza di

depressione, deficit cognitivi e psicosi (Friedman and Friedman 1993; Karlsen, Larsen et al. 1999; Tandberg, Larsen et al. 1999).

I disturbi del sonno notturni, così come l'eccessiva sonnolenza diurna, non sono infrequenti nella MP. Nonostante la multifattorialità delle cause, la principale degenerazione neuropatologica responsabile di queste manifestazioni avviene a carico dei centri di regolazione del sonno, situati a livello del tronco-encefalo e dell'ipotalamo.

I disturbi del sonno possono manifestarsi in seguito all'alterazione della comunicazione talamo-corticale, spesso secondaria a un danneggiamento a carico del nucleo serotoninergico del rafe, del *locus coeruleus* noradrenergico, del nucleo colinergico peduncolopontino e dei neuroni orexina-secernti nell'ipotalamo. Studi neurofisiopatologici su soggetti affetti da MP mostrano delle formazioni anormali precoci (corpi di Lewy) e una successiva perdita neuronale a carico delle suddette regioni (Zweig, Jankel et al. 1989; Halliday, Li et al. 1990; Thannickal, Lai et al. 2007). Queste evidenze correlano con la precoce disregolazione e la più tardiva degenerazione dei sistemi neurotrasmettitoriali, localizzati a livello ipotalamico e tronco-encefalico, a loro volta implicati nell'*arousal* e nell'induzione del sonno (*ibidem*).

4.2 Disturbi del tono dell'umore

Il calo del tono dell'umore è un fenomeno presente nella MP: si stima una prevalenza tra l'11 e il 56%, in base alla presenza di sintomi depressivi maggiori o minori e agli strumenti utilizzati per la misurazione (Slaughter, Slaughter et al. 2001; Burn 2002; Oguru, Tachibana et al. 2010). I sintomi depressivi nella MP sono diversi da quelli tipici della depressione maggiore; alcuni sintomi quali ansia, disforia, irritabilità sono più frequenti rispetto ai sensi di colpa, atteggiamenti di auto-svalutazione, pessimismo e idee suicidarie (Gotham, Brown et al. 1986).

Nonostante questo, la depressione e la MP presentano molti sintomi in comune, soprattutto nella fasi iniziali e precliniche, e questa sovrapposizione sintomatologica rende più complicata la diagnosi del disturbo dell'umore in comorbidità con la MP. Ad esempio, la bradicinesia e l'acinesia, associate all'ipomimia possono essere interpretate come un rallentamento psicomotorio, oppure possono indurre un clinico inesperto a ipotizzare una riduzione dell'iniziativa associabile all'apatia. Dal punto di vista degli aspetti vegetativi, invece, non si riscontrano grosse differenze tra pazienti parkinsoniani con e senza

depressione: in entrambi i casi sono molto frequenti disturbi gastrointestinali e disfunzioni sessuali.

Le ipotesi relative allo sviluppo di depressione nella MP sono fondamentalmente due: la prima, secondo la quale la depressione rappresenta una reazione alle disabilità motorie che la MP porta con sé; la seconda, secondo la quale la depressione rappresenta un disturbo neuropsichiatrico della MP, causato dai vari cambiamenti a livello neurochimico, in particolare a carico della NA, 5-HT e DA.

Queste due ipotesi non sono mutualmente esclusive, ma possono, insieme, determinare il quadro depressivo.

Diverse ricerche evidenziano che i soggetti affetti da MP presentano livelli di depressione maggiori rispetto a soggetti affetti da altre patologie croniche disabilitanti (Ehmann, Beninger et al. 1990; Menza and Mark 1993). Inoltre, altri lavori suggeriscono che i soggetti con MP mostrano una prevalenza *life-time* di disturbi depressivi più elevata rispetto a controlli non parkinsoniani (Shiba, Bower et al. 2000) e che pazienti depressi non parkinsoniani hanno un rischio maggiore di sviluppare la MP rispetto a soggetti di controllo non depressi (Schuurman, van den Akker et al. 2002). Questi dati sono indicativi di una forte relazione tra depressione e MP e indeboliscono l'idea che vede l'esordio della sintomatologia depressiva come strettamente reattivo alla comunicazione della diagnosi o all'insorgenza delle disabilità motorie. Sembra che tale relazione sia ascrivibile ad un substrato neuroanatomico condiviso dalla flessione del tono dell'umore e dalla MP e che, di conseguenza, l'una o l'altra patologia siano causa delle alterazioni encefaliche morfo-funzionali che inducono gli elevati tassi di comorbidità.

Dal punto di vista biologico l'elevata frequenza di depressione nei soggetti affetti da MP può essere spiegata da disfunzioni a carico di: (1) nuclei sottocorticali e lobi frontali; (2) circuiti ganglio-talamo-corticali e circuiti limbici basotemporal; e (3) sistemi monoaminergici del tronco-encefalo.

Alcuni studi di *neuroimaging* mostrano infatti che la depressione nella MP sia associata alla deplezione dopaminergica nello striato ventrale (Remy, Doder et al. 2005) e alla ridotta attività metabolica a carico della corteccia cingolata frontale (Ring, Bench et al. 1994; Black, Hershey et al. 2005). Attraverso l'utilizzo della stessa metodica di indagine, altre ricerche effettuate su soggetti depressi con MP, hanno messo in luce una diminuzione dell'intensità del segnale proveniente dalle vie neurali che originano dai nuclei monoaminergici del tronco-encefalo (Berg, Supprian et al. 1999).

Lungo il decorso della MP, la depressione può esordire in diverse fasi, talvolta può essere una manifestazione pre-motoria mentre in altri casi si può presentare in seguito alla diagnosi clinica. Alla luce delle evidenze elencate è lecito ipotizzare che i suddetti scenari possano nascondere basi neurochimiche diverse. Probabilmente la depressione con esordio nella fase pre-motoria potrebbe essere riconducibile alla presenza di corpi di Lewy a livello del nucleo del rafe e nel *locus coeruleus* con inevitabili conseguenze a carico delle concentrazioni encefaliche di 5-HT e NA. Se così fosse, la depressione con esordio pre-motorio dovrebbe poter rispondere in maniera adeguata ai farmaci antidepressivi convenzionali (ad esempio SSRI).

Diversamente, la depressione con un esordio in fasi più avanzate della malattia potrebbe riflettere una deplezione dopaminergica che interessa il circuito fronto-striatale limbico. In questi casi il trattamento farmacologico si renderebbe più complesso. Questa ipotesi spiegherebbe inoltre il motivo per il quale in certi lavori è stata dimostrata un'inefficacia degli antidepressivi, in particolare SSRI, nella MP (Weintraub, Morales et al. 2005; Weintraub, Mavandadi et al. 2010).

La depressione è il disturbo del tono dell'umore più studiato, ma non è l'unico riscontrabile nella MP. Si riscontra frequentemente, in questi pazienti, una sintomatologia di tipo pseudo-maniacale, soprattutto in seguito a trattamento farmacologico con agonisti dopaminergici, un gruppo di farmaci eterogeneo con effetti antiparkinsoniani.

I disturbi del controllo degli impulsi (ICD) sono tra i principali sintomi simil-maniacali nella MP, e sono presenti nel 13,6% dei pazienti (Weintraub, Koester et al. 2010). Di questa categoria diagnostica fanno parte disordini del comportamento caratterizzati dall'impossibilità da parte del soggetto di resistere a stimoli compulsivi, con conseguente compromissione del benessere sociale e individuale.

Alcuni quadri clinici che rientrano in questo gruppo sono: il gioco d'azzardo patologico (*pathological gambling*) con una prevalenza tra il 3,4% e il 6,6% (Avanzi, Baratti et al. 2006; Grosset, Macphee et al. 2006; Voon, Hassan et al. 2006; Weintraub, Koester et al. 2010), l'ipersessualità con prevalenza tra 3,5% e 7,2% (Cannas, Solla et al. 2007; Weintraub, Koester et al. 2010), sindrome da acquisto compulsivo con una prevalenza del 5,7% (Weintraub, Koester et al. 2010) e il binge-eating con prevalenza 4,3% (Weintraub, Koester et al. 2010).

4.3 Apatia

Negli ultimi anni, è aumentato l'interesse per un'altra caratteristica psicopatologica presente nella MP, l'apatia. Questa viene definita come la mancanza di motivazione, non attribuibile a ridotti livelli di consapevolezza, deficit cognitivi o stress emotivo (Marin 1991; Marin 1996). Recentemente è stata formulata una nuova interpretazione dell'apatia. Essa viene descritta come la riduzione quantitativa della volontà di realizzare azioni e comportamenti finalizzati (*goal-directed*) (Levy and Czernecki 2006).

Nonostante che, i disturbi della triade motivazionale (apatia, abulia, anedonia) determinati da lesioni organiche (cingolo anteriore) abbiano una fenomenologia quasi sovrapponibile ai sintomi motivazionali della depressione, le due entità devono rimanere disgiunte. Di fatto, nell'apatia e negli altri disturbi propriamente motivazionali, non sono presenti la flessione del tono dell'umore, l'autosvalutazione e il pessimismo propri della depressione.

In uno studio di Ziropadja e colleghi (Ziropadja, Stefanova et al. 2012), basato su un gruppo di 360 soggetti affetti da MP, il 23% mostrava chiari segni di disturbo motivazionale di tipo apatico, il 36,9% presentava una sintomatologia depressiva in comorbidità con un disturbo motivazionale di tipo apatico, e il 4,4% depressiva senza disturbo motivazionale.

In un altro studio, con un campione più ridotto rispetto al primo (106 soggetti con MP), veniva evidenziata una percentuale più alta di soggetti con apatia, ben il 54% (Skorvanek, Rosenberger et al. 2013).

Da una recente *review* è emerso che l'apatia nella MP si presenta con un intervallo di prevalenza compreso tra il 13,9 e il 70% (Santangelo, Trojano et al. 2013). Questa ampia variazione potrebbe dipendere dai diversi tipi di metodologia impiegati nei vari studi. Ad ogni modo, secondo gli stessi autori, in media il 35% dei soggetti con MP non dementi presenta una sintomatologia apatica.

Altri studi hanno cercato di porre in relazione la lateralizzazione d'esordio della sintomatologia motoria e la presenza di sintomi apatici, ottenendo risultati molto interessanti. I risultati di uno studio di Cubo e colleghi, il quale mostrava una percentuale di soggetti apatici del 33,4% su un gruppo di 557 soggetti con MP, evidenziano una minore presenza di apatia nei soggetti che esibivano una lateralizzazione sinistra all'esordio (Cubo, Benito-León et al. 2012).

Un altro studio ancora più recente evidenzia dei risultati che si muovono verso la stessa direzione; il 42% dei soggetti *right-onset Parkinson's Disease* contro l'11,1% dei soggetti

left-onset esibiva livelli significativi di apatia (Harris, McNamara et al. 2013). Questi studi suggeriscono che l'apatia sia un disturbo maggiormente presente quando si ha un insorgenza con impegno del emisfero destro (*right-onset*).

Alcuni autori (García-Ramos, Villanueva et al. 2010) suggeriscono di distinguere tre sottotipi di apatia anatomicamente e funzionalmente differenti. Queste tipologie includono: il sottotipo cognitivo, quello emotivo e quello comportamentale (*auto-activation*). L'apatia cognitiva denota la riduzione dei comportamenti finalizzati dovuta all'alterazione delle funzioni esecutive, le quali sono necessarie per elaborare piani d'azione. Un soggetto può mostrarsi apatico a causa di deficit della *working memory* (i quali determinano un'incapacità a mantenere e manipolare mentalmente gli obiettivi e i sotto-obiettivi), a causa di una particolare difficoltà a generare nuove strategie o a spostarsi da un programma comportamentale o cognitivo ad un altro (*set-shifting*).

L'apatia emotiva sarebbe, invece, la conseguenza dell'incapacità di associare le informazioni affettive ed emotive al comportamento che si sta realizzando o che si realizzerà. Nell'apatia emotiva è presente un appiattimento affettivo, il quale può essere messo in relazione con la teoria dei marcatori somatici di Damasio (Damasio 1996). L'assenza di apprendimento delle associazioni tra situazioni ambientali/comportamento ed emozioni interne, riconosciute dal soggetto secondo i loro correlati autonomici, provocherebbe l'apatia riducendo la volontà di eseguire le azioni e diminuendo la capacità di valutare le conseguenze delle azioni future.

Infine, l'apatia comportamentale (*auto-activation*) si riferisce alla difficoltà nell'iniziare pensieri o programmi motori per la messa in atto di un comportamento. I pazienti con apatia comportamentale mostrano una grave difficoltà a iniziare delle azioni o dei pensieri mentre non mostrano difficoltà nel rispondere a stimoli esterni (*ibidem*).

Vi sono numerose evidenze del fatto che questi tre tipi di apatia possano derivare dalla disfunzione dei *loop* fronto-striatali, con un maggiore interessamento delle circuiterie che includono le regioni della corteccia prefrontale dorso-laterale, orbito-frontale e prefrontale mediale (Santangelo, Trojano et al. 2013).

Così come suggerito da alcuni autori, l'apatia nella MP sarebbe maggiormente associata a disfunzioni a carico del circuito fronto-striatale limbico, in particolare della sotto-componente ACC-nucleo accumbens piuttosto che OFC-caudato ventrale (Reijnders, Scholtissen et al. 2010; de la Fuente-Fernandez 2012).

4.4 Psicosi e allucinazioni

Durante la progressione della malattia, è possibile che il paziente sviluppi una sintomatologia psicotica, infatti circa il 30% dei pazienti con MP può sviluppare questo disturbo (Rabey 2009). La psicosi può essere secondaria a un marcato declino cognitivo come la demenza, oppure indotta dai farmaci quindi iatrogena.

Fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi dell'area psicotica sono: la presenza di disfunzioni cognitive, la gravità della MP, disturbi dell'umore e una ridotta acuità visiva (Diederich, Goetz et al. 2005). I sintomi psicotici registrati con maggiore frequenza nella MP sono le allucinazioni, che si verificano nel 40% dei pazienti sotto trattamento con farmaci dopaminergici (Ecker, Unrath et al. 2009).

Le allucinazioni sono prevalentemente visive; relativamente alla fenomenologia, riguardano persone, animali, oggetti, quando sono più complesse, altrimenti possono essere semplicemente flash, luci e colori. Si presentano più frequentemente nelle ore serali e in ambiente poco illuminato.

Il paziente molto spesso presenta delle allucinazioni, disturbi della percezione dove egli mantiene una certa lucidità e risulta critico nei confronti del percolato. Con la progressione della malattia si può verificare una parallela riduzione dell'*insight* che determina una possibile interazione del paziente con il percolato, ansia e attacchi di panico.

Le allucinazioni visive vengono comunemente considerate come un effetto avverso della terapia dopaminergica ancorché tuttavia anche la degenerazione dei principali nuclei colinergici, noradrenergici e serotoninergici risulta implicata nell'origine di questi sintomi (Diederich, Goetz et al. 2005).

Di fatto, il correlato neuropatologico prevalentemente associato alla presenza di allucinazioni visive nella MP è dato dalla presenza di corpi di Lewy. A conferma di ciò alcuni autori hanno dimostrato come la presenza di allucinazioni visive predice la presenza di corpi di Lewy all'esame autoptico con un'accuratezza del 93% (Williams and Lees 2005).

La presenza di allucinazioni visive è stata associata con un'elevata densità dei corpi di Lewy in diverse aree neuroanatomiche tra cui: amigdala e corteccia paraippocampale, frontale e parietale (Harding, Stimson et al. 2002; Papapetropoulos, McCorquodale et al. 2006).

4.5 Disturbi cognitivi

Nell'originale descrizione della malattia che oggi porta il suo nome, James Parkinson non menzionava alcun deficit cognitivo, in particolare scriveva: “... *the senses and intellects being uninjured.*” e ancora “...*by the absence of any injury to the senses and to the intellect, we are taught that the morbid state does not extend to the encephalon.*”.

Ciò nonostante, più tardi, nel XIX secolo, prima Trousseau e Brazire e dopo Ball nel 1882, osservarono che la paralisi agitante (*shaking palsy*) era accompagnata più spesso di quanto si pensasse da difficoltà intellettive.

Le acute osservazioni di Ball si sono dimostrate corrette; il declino cognitivo nella MP è oggi riconosciuto come una complicazione comune di questa patologia neurodegenerativa.

L'interesse riguardo questo aspetto non motorio della malattia è notevolmente aumentato nel corso degli ultimi anni, determinando un forte incremento degli studi presenti in letteratura (fig. 9).

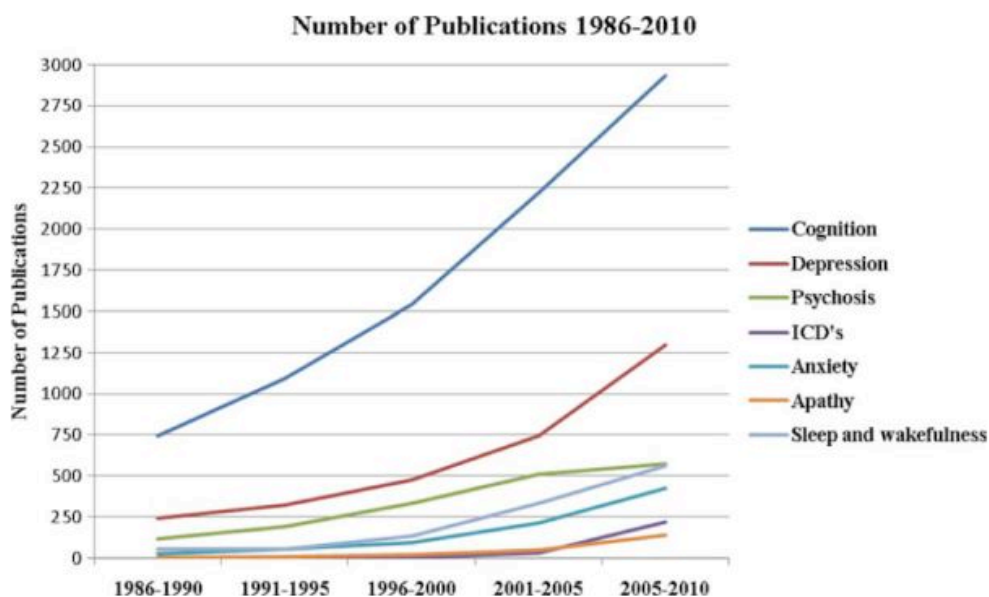


Figura 9; Numero di pubblicazioni, dal 1986 al 2010, secondo diversi aspetti indagati. Cognition comprende sia gli articoli sul declino cognitivo lieve sia quelli sulla demenza (Weintraub, Doshi et al. 2011).

Lo spettro dei deficit cognitivi nella MP è molto ampio ed eterogeneo, e può arrivare ad un'intensità tale da esitare in demenza. Parallelamente a ciò che è stato effettuato per il prototipo della demenza corticale, la malattia di Alzheimer, anche per la MP si sta

delineando una nuova categoria nosografica che indica una forma preclinica di demenza. Questa entità nosografica viene definita in letteratura come *mild cognitive impairment* (MCI) e indica la presenza di deficit cognitivi lievi che non interferiscono con l'autonomia e con le principali attività della vita quotidiana del soggetto.

In questo paragrafo verrà effettuata una discussione delle caratteristiche cliniche e fisiopatologiche del MCI e della demenza associata a MP (rispettivamente PD-MCI e PDD).

4.5.1 Declino cognitivo lieve associato a Malattia di Parkinson (PD-MCI)

Il deficit cognitivo può essere presente anche in pazienti *de novo*, cioè appena diagnosticati (Foltnie, Brayne et al. 2004; Muslimovic, Post et al. 2005), si può presentare con caratteristiche diverse e con un grado di intensità eterogeneo.

La presenza di deficit cognitivi in pazienti non dementi con MP è ormai riconosciuta da molti anni, ma solo recentemente si è sviluppato il concetto di *mild cognitive impairment* associato a MP (PD-MCI).

Vari studi dimostrano che il PD-MCI rappresenta uno stato prodromico di un declino cognitivo più grave che porta fino allo sviluppo della PDD (Janvin, Larsen et al. 2006; Williams-Gray, Foltnie et al. 2007). Il PD-MCI è considerato una condizione di transizione, intermedia tra un invecchiamento fisiologico e la franca demenza.

In uno studio longitudinale di Janvin e colleghi (Janvin, Aarsland et al. 2005), in seguito ad un *follow-up* di 4 anni, è emerso che il 62% di pazienti con PD-MCI aveva sviluppato la PDD, a confronto con solo il 20% dei pazienti senza deficit cognitivi iniziali. Questa differenza significativa, sottolinea ulteriormente come questo costrutto rappresenta un importante fattore di rischio per il successivo sviluppo di PDD.

Una miglior conoscenza delle caratteristiche, della progressione e della patogenesi del PD-MCI può guidare verso l'identificazione precoce di pazienti che presentano un rischio maggiore di convertire in demenza, verso interventi mirati sulla sintomatologia cognitiva e alla messa in atto di strategie neuro-protettive.

In una *review*, effettuata da una *task-force* organizzata dalla *Movement Disorders Society* (MDS), viene riportata una prevalenza media di PD-MCI del 27%, con un *range* che varia dal 19% al 38% (Litvan, Aarsland et al. 2011). Si può dunque affermare che più di un quarto dei soggetti non dementi con MP presenta dei deficit cognitivi classificabili come

MCI.

Nel 2012, Litvan e colleghi pubblicano, a seguito dell'impegno profuso nella *task force* MDS, un articolo contenente i criteri diagnostici per il PD-MCI (Litvan, Goldman et al. 2012). Essi ne includono 4 :

- la presenza di Malattia di Parkinson basata sui criteri della *UK Brain Bank*;
- un declino cognitivo graduale riferito sia dal paziente che da un familiare attendibile od osservato dallo stesso clinico;
- presenza di deficit cognitivi ai reattivi neuropsicologici;
- non interferenza del declino cognitivo con l'autonomia del paziente nelle attività della vita quotidiana, sebbene possa essere presente qualche difficoltà in compiti complessi secondari esclusivamente alla compromissione motoria.

La diagnosi di PD-MCI può essere, inoltre, eseguita su due livelli a seconda della disponibilità del clinico di un *assessment* cognitivo completo o abbreviato. La diagnosi di I livello prevede una accuratezza diagnostica minore di quella di II livello. I requisiti per il livello I richiedono la presenza di un *impairment* oggettivato da una scala per la valutazione cognitiva globale. La presenza di *impairment* deve esser resa oggettiva tramite la presenza di un deficit in un limitato numero di test neuropsicologici (in particolare, ne basta uno per ogni dominio cognitivo o quelli necessari per valutare meno di 5 domini cognitivi, ma almeno 2). La diagnosi di II livello, invece, pretende una valutazione neuropsicologica formale completa, che includa almeno due test per i 5 domini cognitivi (attenzione/working memory, funzioni esecutive, linguaggio, memoria e abilità visuo-spaziali). Il livello cut-off per definire la performance come deficitaria può comprendere:

- una prestazione tra -1 e -2 *DS* sotto il livello della norma previsto per età, scolarità, sesso e cultura;
- un declino significativo in numerosi test;
- un declino significativo rispetto ai livelli pre-morbosi.

La diagnosi di II livello è quindi molto più sensibile della prima e permette anche di classificare i PD-MCI nei vari sottotipi. I soggetti che presentano due test anormali in un singolo dominio, mentre gli altri domini risultano integri, sono considerati appartenenti al sottotipo a singolo dominio. Se almeno un test in due o più domini cognitivi risulta danneggiato, il soggetto appartiene al sottotipo a dominio multiplo. Si può notare quindi una differenza sostanziale tra diagnosi di MCI che utilizza la dicotomia tra sottotipo amnestico e non amnestico e diagnosi di PD-MCI, per la quale Litvan e colleghi

consigliano di specificare il/i dominio/i affetto/i, in modo da rendere la diagnosi più precisa. Ad esempio: PD-MCI, dominio singolo (esecutivo).

I domini neuropsicologici interessati nel PD-MCI coinvolgono principalmente le abilità esecutive (Baddeley and Della Sala 1996; Levy, Jacobs et al. 2002; Kehagia, Barker et al. 2010), attentive (Mamikonyan, Moberg et al. 2009), visuo-spaziali (Amick, Schendan et al. 2006; Davidsdottir, Wagenaar et al. 2008), mnesiche (Amick, Grace et al. 2006; Ibarretxe-Bilbao, Zarei et al. 2011) e linguistiche (Dadgar, Khatoonabadi et al. 2013).

4.5.1.1 Dominio esecutivo ed attentivo

Le disfunzioni fronto-esecutive rappresentano i principali disturbi cognitivi nelle fasi precedenti alla demenza e un importante causa di compromissione funzionale (Zgaljardic, Borod et al. 2003; Owen 2004; Muslimovic, Post et al. 2005).

Le funzioni esecutive riguardano la capacità di pianificare, attuare e monitorare un comportamento *goal-directed*, con la flessibilità di aggiornare lo schema di risposta da attuare e l'obiettivo in base alla presentazione di nuove informazioni.

Sotto-componenti del repertorio esecutivo stanno alla base del corretto funzionamento di altre abilità strumentali; un danneggiamento delle aree che sottendono queste componenti (aree frontali come DLPFC, OFC, ACC) può contribuire a determinare performance più scadenti in altri domini come la memoria, il linguaggio, il calcolo numerico e interferire notevolmente con le capacità di funzionamento sociale e professionale (Bronnick, Ehrt et al. 2006).

I compiti in cui i soggetti con MP non dementi risultano maggiormente deficitari non riguarderebbero i compiti esecutivi più semplici, ma quelli dove il soggetto deve produrre una risposta comportamentale basandosi su stimoli auto-generati, dove è presente la messa in atto di strategie spontanee per la processazione delle informazioni. Si riscontrano invece meno deficit quando la risposta deve essere data basandosi su stimoli esterni prodotti dall'esaminatore (Taylor and Saint-Cyr 1995; Brown, Soliveri et al. 1998).

In questi pazienti si presenta una dissociazione tra comportamento automatico, indotto dall'esterno e volontario, generato dall'interno. Inoltre sono presenti deficit nella *working*

memory, nel *problem solving*, nei test di fluenza fonemica, nell'inibizione di risposte ad esempio nei test go/no-go o di *reversal learning* (McKinlay, Grace et al. 2010).

In particolare nello studio sopracitato i deficit di *problem solving* erano evidenti quando nei *task* era presente un importante contenuto visuo-spaziale, erano meno significativi quando la componente visuo-spaziale era ridotta. Risultati simili sono stati ottenuti da Bradley e colleghi andando a valutare la *working memory*. In questo studio (Bradley, Welch et al. 1989) ottennero risultati deficitari nel sistema schiavo visuo-spaziale, ma non in quello uditivo verbale. Questi due studi evidenziano un ruolo delle abilità visuo-spaziali in alcune componenti delle funzioni esecutive e come queste possono contribuire a determinare performance peggiori in alcuni compiti.

Infine deficit nei compiti in cui è necessaria una certa flessibilità cognitiva, una capacità di *set-shifting*, abilità di pianificazione ed organizzazione sono stati riportati in diversi studi (Cools, Barker et al. 2003; Kehagia, Cools et al. 2009).

Un altro sistema multicomponenziale legato alle funzioni esecutive è l'attenzione. Questa per determinati aspetti condivide con le funzioni esecutive aree cerebrali frontali, sono presenti infatti test che vengono utilizzati per valutare i deficit esecutivi, come ad esempio lo Stroop Test o il Trail Making Test, che erano stati inizialmente concepiti per la valutazione dei disturbi dell'attenzione.

Nei soggetti con PD-MCI i deficit dell'attenzione si esprimono con fluttuazioni delle capacità di concentrazione, si manifestano nella difficoltà o nell'incapacità del paziente di focalizzare e mantenere l'attenzione volontaria su un certo stimolo, inoltre è presente la tendenza ad essere facilmente attratto da aspetti irrilevanti dell'ambiente (Zgaljardic, Borod et al. 2003).

Sono individuabili nel paziente una facile distraibilità, un rallentamento dei tempi di reazione durante compiti cognitivi (allerta) e difficoltà a gestire simultaneamente due compiti (attenzione divisa) (Costa and Caltagirone 2009).

4.5.1.2 Dominio mnesico

I disturbi della memoria sono frequentemente riscontrabili in soggetti con PD-MCI (Bosboom, Stoffers et al. 2004). Parlando della memoria a lungo termine, questi disturbi riflettono una difficoltà in compiti di *free recall*, cioè in compiti in cui le capacità mnesiche sono testate attraverso il richiamo libero dell'informazione precedentemente

presentata (Dubois and Pillon 1997; Dujardin and Laurent 2003), ma mostrano performance significativamente migliori in compiti di riconoscimento o in seguito alla presentazione di *cue* di recupero (facilitatori).

Presentano difficoltà in compiti in cui è richiesto l'utilizzazione di efficaci strategie nella fase di codifica e di richiamo, ad esempio in compiti di rievocazione con ordinamento temporale (nello stesso ordine in cui sono state presentate) o rievocazione secondo l'appartenenza alla categoria semantica (Buytenhuijs, Berger et al. 1994; Sprengelmeyer, Canavan et al. 1995).

La maggioranza degli studi presenti in letteratura sembrerebbe indicare che la difficoltà di questo gruppo di pazienti stia nella codifica e nel recupero attivo (strategico) della traccia mnestica, che tuttavia è presente nel magazzino semantico. Non mostrano difficoltà nell'immagazzinamento e consolidamento dell'informazione, attività proprie delle regioni temporali. Ad essere deficitari sono maggiormente quegli aspetti dipendenti dalle attività dei lobi frontali.

Alcuni studi recenti, sulle prestazioni dei pazienti con MP a test di riconoscimento, sembrano però indicare che non si possa escludere in toto la presenza di un disturbo nei lobi temporali. I risultati di alcuni studi mostrano, infatti, che pazienti con MP presentano prestazioni inferiori al gruppo di controllo in alcune prove di riconoscimento (Higginson, Wheelock et al. 2005; Whittington, Podd et al. 2006).

I deficit di codifica e di richiamo dell'informazione sarebbero dovuti ad un'alterazione delle capacità di controllo attenzionale interno, che determinerebbe una maggiore difficoltà nella strutturazione di strategie cognitive utili per questi processi (Dubois and Pillon 1997); tuttavia non può essere scartata l'ipotesi dell'interessamento dei processi di mantenimento e consolidamento dell'informazione in alcuni soggetti, soprattutto se in fasi tardive di malattia.

I disturbi della memoria di lavoro (*working memory*) sono, in parte, già stati esaminati nel paragrafo precedente in quanto sono in stretta relazione con le funzioni esecutive. Per memoria di lavoro si intende la capacità di mantenere temporaneamente e di manipolare “*on-line*” le informazioni durante l'esecuzione di differenti compiti cognitivi come il linguaggio o il ragionamento. Secondo Baddeley (Baddeley 1986) la memoria di lavoro sarebbe un sistema multicomponenziale costituito da un esecutivo centrale che opera su un numero di sotto-moduli chiamati sistemi schiavi. I moduli più investigati sono il loop fonologico, costituito dal magazzino uditivo-verbale (componente passiva) e dal ripasso

articolatorio (componente attiva) e il taccuino visuo-spaziale costituito a sua volta dal *visual cache* e dall'*inner scribe*. Le componenti del loop fonologico e del taccuino visuo-spaziale sono analoghe, ma si differenziano per il tipo di informazione che elaborano (udito-verbale *vs* visuo-spaziale).

Vari studi dimostrano che i deficit appartenenti al sistema della memoria di lavoro nella MP sono dominio-specifico; sembrerebbe presente una precoce compromissione del modulo visuo-spaziale in concomitanza di un iniziale risparmio di altre componenti tra cui il loop fonologico (Bradley, Welch et al. 1989; Owen, Iddon et al. 1997). Secondo studi più recenti ci sarebbe una diminuzione dell'efficienza del sistema della memoria di lavoro, nella sua componente di monitoraggio/manipolazione attiva dell'informazione, quindi un deficit di natura esecutiva che coinvolge l'esecutivo centrale (Pillon, Deweer et al. 1998; Costa, Peppe et al. 2003; Costa, Peppe et al. 2009).

Un altro aspetto mnesico che presenta una duplice valenza è la memoria prospettica, questa rappresenta un aspetto importante della memoria, in quanto sembra essere una caratteristica peculiare del disturbo cognitivo nei pazienti con MP, e allo stesso tempo ha importanti ripercussioni sull'autonomia funzionale della persona e dei propri familiari.

La memoria prospettica, detta anche memoria del futuro, è considerata come la capacità di ricordare di eseguire un'azione nel futuro, è suddivisa in due componenti: una componente prospettica (*time-related*), che si riferisce alla capacità di eseguire una determinata azione al momento opportuno; e una componente retrospettiva anterograda che si riferisce all'azione stessa (*event-related*).

La componente propriamente prospettica coinvolge le attività superiori del sistema esecutivo mentre la componente anterograda sarebbe maggiormente legata al sistema della memoria episodica (Burgess and Shallice 1997; Costa, Carlesimo et al. 2012). In uno studio di Katai e colleghi sono state confrontate le prestazioni di un gruppo di pazienti con MP non dementi e un gruppo di controllo secondo dei paradigmi *time-based* (i soggetti dovevano eseguire una specifica azione allo scadere di un tempo debito) ed *event-based* (i soggetti dovevano eseguire una specifica azione in seguito alla presentazione di una parola *target*) (Katai, Maruyama et al. 2003).

I risultati riportati mostravano dei deficit maggiori nei soggetti con MP nel compito *event-based*, ma non nel compito *time-based*. Inoltre era danneggiata solo la componente prospettica, ma non quella anterograda. Secondo Foster i deficit di memoria prospettica, nei soggetti con MP, sarebbero dovuti a un discontrollo esecutivo nel monitoraggio e nello

spostamento attenzionale (Foster, McDaniel et al. 2009). In un compito di tipo *event-based* il *cue* per il recupero non risulterebbe cruciale rispetto all'attività che il soggetto sta svolgendo.

Il controllo esecutivo, quindi, svolge un ruolo importante nella componente propriamente prospettica, ma può essere interessato anche nella componente retrospettiva. Di fatto, il numero delle risposte da produrre e la complessità dei loro contenuti (componente retrospettiva), influenza la quantità di controllo esecutivo necessario per la codifica e per il richiamo.

I risultati di molti studi, che hanno utilizzato dei paradigmi sperimentali dove il soggetto doveva produrre delle risposte semplici (ad esempio: "*press a button when you see the word cookie*"), hanno evidenziato un danneggiamento a livello della sola componente prospettica, in assenza di cambiamenti significativi della componente anterograda (Katai, Maruyama et al. 2003; Foster, McDaniel et al. 2009; Pagni and Frosini 2011). Due studi che hanno utilizzato dei paradigmi con richieste più complesse (ad esempio: "*ask the experimenter to turn off the computer, write your name on a paper, and replace the telephone receiver*") hanno trovato un danneggiamento della componente retrospettiva più marcato rispetto alla componente prospettica, in quanto, i soggetti ricordavano che dovevano fare "qualcosa", ma non il "cosa" (Costa, Peppe et al. 2008; Raskin, Woods et al. 2011).

La pratica frequente di utilizzare richieste semplici per la componente retrospettiva può provocare una sottovalutazione del ruolo dei processi di memoria dichiarativa nelle performance di memoria prospettica. Si possono verificare degli errori nel valutare le vere esigenze della memoria prospettica nelle attività di tutti i giorni, le quali coinvolgono spesso risposte complesse formate da più fini.

4.5.1.3 Abilità visuo-spaziali e altri domini

La validità dei deficit di natura visuo-spaziale risente di un forte dibattito presente in letteratura. Molti autori credono che performance scadenti nei task spaziali siano attribuibili alle richieste motorie della consegna o conseguenti a un'alterazione delle funzioni esecutive e delle risorse attentive, in funzione dell'elevata difficoltà nei test utilizzati per la valutazione dei deficit stessi (Cooper, Sagar et al. 1991; Bondi, Kaszniak et al. 1993; Brown, Soliveri et al. 1998). Altri autori sostengono invece che sia un deficit

specifico di questo ambito cognitivo (Amick, Grace et al. 2006). Ad oggi risulta difficile trarre delle conclusioni relative alle effettive determinanti cognitive dei deficit visuo-spaziali nella MP. È probabile che lo sviluppo di test più raffinati e sensibili possa contribuire a raggiungere una maggiore chiarezza sul problema.

Nel dominio cognitivo del linguaggio si possono riscontrare un eloquio spontaneo caratterizzato da un contenuto poco informativo, difficoltà nella comprensione e produzione di strutture sintattiche complesse (Grossman 1999). Spesso risultano performance deficitarie nei compiti di fluenza verbale in quanto sembra essere una prova sensibile a quelle condizioni in cui è necessario far prevalere le condotte guidate dall'intenzione rispetto alle condotte guidate da uno stimolo esterno. Anche le performance di fluenza semantica, che necessitano di un minor interessamento delle funzioni esecutive rispetto a quelli di fluenza fonemica, risultano deficitarie (Dadgar, Khatoonabadi et al. 2013).

Queste difficoltà sono perlopiù considerate conseguenze della sindrome disesecutiva tipica della MP e non una vera e propria alterazione delle funzioni linguistiche. Sono inoltre frequenti problemi di ipofonia e disartria dovuti ai deficit motori.

Altre funzioni strumentali come le gnosie e le prassie risultano raramente deficitarie sia nei pazienti non dementi che dementi (Emre 2003).

4.5.2 Demenza associata a Malattia di Parkinson (PDD)

Il termine demenza deriva dal latino *de-mentia* (privo di mente) e definisce una compromissione progressiva delle funzioni cognitive superiori. Lo stato di demenza si associa, a seconda della situazione clinica sottostante, a diversi profili cognitivi, ma implica sempre l'incapacità del soggetto di fare fronte alle richieste della vita quotidiana o ad una marcata diminuzione delle proprie abilità e della propria autonomia rispetto alla situazione immediatamente precedente la demenza.

Secondo una *review* condotta da Aarsland e colleghi, la prevalenza della demenza nella MP è del 31,5%, con un *range* che varia dal 29,3% al 33,5% (Aarsland, Zaccai et al. 2005). Gli stessi autori, inoltre, stimano che circa il 4% dei casi di demenza nella popolazione generale sono associati alla MP.

Dopo una dettagliata revisione della letteratura, la *task force* della MDS ha pubblicato i

criteri per la diagnosi clinica di PDD (Emre, Aarsland et al. 2007). Questa diagnosi si basa sulla presenza di deficit in almeno due dei quattro domini cognitivi considerati principali (attenzione, memoria, funzioni esecutive e abilità visuo-spaziali) (fig. 10). Questi deficit devono essere testimoniati da un esame clinico neuropsicologico, e devono essere abbastanza severi da interferire con il normale funzionamento del soggetto.

Probable Dementia Associated with Parkinson's Disease
Core features: both must be present
Associated clinical features
Typical profile of cognitive deficits including impairment in at least two of the four core cognitive domains (impaired attention, which may fluctuate; impaired executive functions; impairment in visuospatial functions; and impaired free recall memory, which usually improves with cueing)
The presence of at least one behavioral symptom (apathy, depressed or anxious mood, hallucinations, delusions, excessive daytime sleepiness) supports the diagnosis of probable dementia associated with Parkinson's disease; the lack of behavioral symptoms does not exclude the diagnosis
None of the group III criteria present
None of the group IV criteria present
Possible Dementia Associated with Parkinson's Disease
Core features: both must be present
Associated clinical features
Atypical profile of cognitive impairment in one or more domains, such as prominent or receptive-type (fluent) aphasia, or pure storage-failure-type amnesia (memory does not improve with cueing or in recognition tasks) with preserved attention
Behavioral symptoms may or may not be present
or
One or more of the group III criteria present
None of the group IV criteria present

Figura 10; Criteri per una diagnosi probabile o possibile di PDD

La PDD condivide con la demenza con corpi di Lewy (DLB) un'ampissima gamma di manifestazioni cliniche e di aspetti fisiopatologici. Per effettuare la diagnosi differenziale tra PDD e demenza con corpi di Lewy (DLB) i criteri diagnostici proposti dalla MDS aderisco alla "regola dei 12 mesi"(fig.11). Questa regola afferma che per poter effettuare la diagnosi di PDD il quadro neurologico che evidenzia la malattia deve essere chiaramente definito almeno un anno prima del riscontro dei deficit cognitivi che interferiscono con le attività lavorative e sociali. Diversamente, nel caso in cui la demenza esordisce prima di un anno dalla comparsa del parkinsonismo allora il clinico dovrebbe fare diagnosi di DLB.

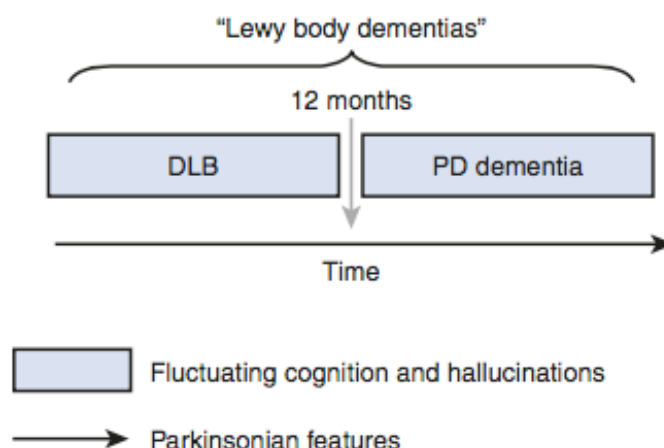


Figura 11; Relazione tra la demenza associata a MP, demenza con corpi di Lewy (DLB) e demenze da corpi di Lewy

L'utilizzo di questo criterio per differenziare tra la PDD e la DLB comporta alcune supposizioni implicite che sono probabilmente incorrette. Questa regola presuppone che la PDD e la DLB siano due condizioni discrete; questo è molto improbabile. Alcuni autori infatti, in accordo con dati clinici, fisiopatologici e dati provenienti da studi di *neuroimaging*, sono a favore della teorizzazione di uno spettro delle demenze da corpi di Lewy che comprende ad un polo la DLB e all'altro polo la MP (Lippa, Duda et al. 2007). I limiti della regola dei 12 mesi per differenziare queste due patologie sono evidenti, allo stesso tempo però presentano dei vantaggi, poiché devono essere utilizzate etichette nosografiche con dei confini rigidi al fine di definire un trattamento specifico per i pazienti, favorire la ricerca e la comunicazione tra gli specialisti.

La PDD è considerata una demenza di tipo sottocorticale, questa definizione è data in contrapposizione alle demenze corticali, delle quali, il prototipo per eccellenza è la malattia di Alzheimer (AD). Molti studi hanno analizzato le differenze e le affinità tra i profili neuropsicologici di queste due sindromi neurodegenerative (Stern, Richards et al. 1993; Emre 2003; Noe, Marder et al. 2004; Janvin, Larsen et al. 2006).

Il profilo neuropsicologico della PDD, rispetto a quello dell'AD, soprattutto nelle fasi iniziali, è caratterizzato da: una maggiore compromissione dell'attenzione e delle funzioni esecutive, migliori performance nelle prove di memoria verbale, punteggi significativamente migliori nel richiamo differito e un minor *forgetting*, cioè una minore perdita di informazione tra il richiamo immediato e il successivo richiamo differito.

I diversi pattern neuropsicologici riflettono differenti distribuzioni delle modificazioni patologiche nel SNC. I pazienti con AD presentano alterazioni neurodegenerative a livello della corteccia entorinale e delle aree neocorticali associate, in particolare l'ippocampo, considerate responsabili dei deficit di codifica e soprattutto nell'immagazzinamento. I pazienti con PDD mostrano alterazioni prevalentemente nelle aree sottocorticali, con conseguente modificazione dell'equilibrio neurotrasmettitoriale; queste modificazioni si manifestano con deficit dell'attenzione, visuo-spaziali e delle funzioni esecutive.

Sia nella PDD che nell'AD si possono avere deficit di rievocazione senza alcun suggerimento specifico, ma si differenziano nella rievocazione facilitata (*cued recall*) o nel riconoscimento (*recognition*), in quanto nonostante in tutte e due le demenze è presente un deficit di codifica, solo nella AD c'è un deficit a carico del processo di immagazzinamento. I pazienti con PDD effettuano una codifica superficiale, dovuta ai deficit attenzionali ed esecutivi, ma in prove di riconoscimento, dal momento che l'immagazzinamento a livello ippocampale è avvenuto, non hanno difficoltà.

In uno studio di Janvin e colleghi (Janvin, Larsen et al. 2006) sono stati presi in esame tre gruppi di pazienti: pazienti con PDD, con AD e con DLB. Gli autori hanno effettuato una *cluster analysis*. Hanno messo a confronto questi tre gruppi di pazienti (PDD, AD, DLB) e sono stati identificati quattro profili cognitivi: i primi due individuano rispettivamente una demenza lieve e una moderata associata ad un profilo cognitivo sottocorticale dove sono maggiormente interessate le funzioni esecutive e visuo-costruttive rispetto a quelle mnesiche; il terzo profilo è assimilabile a una demenza di grado moderato e profilo cognitivo corticale temporo-mediale, con maggiore compromissione del sistema della memoria dichiarativa; infine il quarto profilo definisce una demenza severa con deterioramento cognitivo diffuso dove non è possibile differenziare un profilo corticale o sottocorticale.

Dei pazienti con diagnosi di PDD il 56% appartiene ai primi due cluster di demenza sottocorticale, mentre il 67% dei pazienti con AD è stato classificato nel profilo delle demenze corticali. Proseguendo con l'analisi dei risultati, questi mostrano anche che il 30% dei pazienti con PDD mostra un profilo di tipo corticale e una percentuale simile di pazienti con AD, il 33%, mostra un profilo cognitivo assimilabile a una demenza di tipo sottocorticale. Inoltre il 55% dei pazienti con DLB ricade nei primi due cluster come i pazienti con PDD (*ibidem*).

Questi risultati suggeriscono che nella maggior parte dei pazienti con PDD, i cambiamenti

fronto-subcorticali sono considerati i principali fattori che determinano la demenza. Nonostante ciò, in altri pazienti, sempre con la medesima diagnosi, i cambiamenti corticali e ippocampali rivestono un peso maggiore.

Ancora, sono presenti aree di sovrapposizione (*overlapping*) tra la PDD e le altre due demenze analizzate, ciò significa che non è possibile identificare una chiara dissociazione, soprattutto nelle fasi avanzate, dove il deterioramento risulta molto grave e diffuso.

Per concludere, questi dati suggeriscono inoltre la possibile presenza, in taluni casi, di una concomitante patologia di tipo AD in soggetti con PDD. Le ipotesi provenienti da evidenze di natura neuropsicologica sono state confermate da dati istologici in un campione di 100 soggetti affetti da MP. Circa un terzo dei soggetti con PDD mostrava delle alterazioni fisiopatologiche di tipo AD (Hughes, Daniel et al. 1993).

In linea di massima il profilo neuropsicologico dei pazienti con PDD è caratterizzato da una sindrome disesecutiva progressiva ad esordio insidioso. Con sindrome disesecutiva si intende un disturbo di quelle che sono considerate le funzioni superiori, quali attenzione selettiva, divisa e sostenuta, memoria di lavoro (*working memory*), inibizione di risposte automatiche del sistema di selezione competitiva (*contention scheduling*, CS) (Norman and Shallice 1986), pianificazione (*planning*), *problem solving*, flessibilità cognitiva e automonitoraggio. Tutte queste funzioni, nella popolazione generale, permettono agli individui di sviluppare intenzioni, piani d'azione per raggiungere obiettivi, monitorare le performance e infine valutare gli esiti.

Oltre alla sindrome disecutiva sono presenti alterazioni delle funzioni mnestiche e visuo-spaziali (prassia costruttiva), e diversamente dall'AD risultano più rari i disturbi delle abilità strumentali come l'afasia, l'aprassia e l'agnosia (Costa and Caltagirone 2009). In certi casi possono insorgere alcuni deficit di natura afasica come una ridotta fruibilità verbale, ma probabilmente sono secondari ai deficit frontali e a ridotte strategie di recupero.

4.5.3 Basi neurobiologiche del declino cognitivo

Le modificazioni fisiopatologiche della MP mostrano un decorso progressivo della durata di molti anni. Malgrado le disfunzioni cellulari si manifestino precocemente, possono mantenersi per anni clinicamente silenti. In questo lasso di tempo, soltanto un occhio

esperto sarà in grado di orientarsi tra pochi sintomi apparentemente sconnessi, cogliendo alcune manifestazioni iniziali della malattia.

Successivamente, una volta raggiunta una deplezione dopaminergica striatale del 50/80%, iniziano a comparire le manifestazioni motorie ed i deficit cognitivi spesso associati (Bernheimer, Birkmayer et al. 1973).

Con la progressiva diffusione dei corpi di Lewy si va incontro ad un peggioramento della sintomatologia motoria (diventano più frequenti le cadute e l'instabilità posturale), neuropsichiatrica (allucinazioni e psicosi) e cognitiva. Parallelamente alla patologia da corpi di Lewy possono instaurarsi altri disturbi *age-related* (alterazioni vascolari, AD) che facilitano la definitiva conversione in demenza.

Williams Gray e colleghi hanno proposto due profili distinti di deterioramento cognitivo nella MP, a questi si associano sottostanti differenze neuropatologiche e differente prognosi (Williams-Gray, Foltynie et al. 2007; Williams-Gray, Evans et al. 2009). Questi autori parlano di un profilo definito "*frontostriatal executive deficits*" (deficit fronto-striatali esecutivi) e uno "*posterior cortically based deficits*" (deficit attribuibili ad alterazioni corticali posteriori).

I deficit fronto-striatali sembrano essere collegati ad una deplezione dopaminergica e sembrano essere più frequenti e comuni nelle prime fasi della malattia. Inoltre questi deficit sono influenzati da fattori genetici (polimorfismo del gene COMT) e fattori ambientali come la terapia dopaminergica.

I deficit posteriori sembrano invece collegati a una degenerazione delle fibre colinergiche afferenti a tali aree (Pagonabarraga and Kulisevsky 2012), ricoprono un ruolo più marcato negli stadi più avanzati della malattia e sono considerati fattori predittivi importanti per il successivo sviluppo della demenza (Williams-Gray, Evans et al. 2009).

Secondo Williams Gray e colleghi, i soggetti appartenenti al profilo frontale, i quali presentano performance deficitarie soprattutto nei test di fluenza fonemica e nel *planning*, valutato attraverso il test delle Torri di Londra, sembrano rimanere stabili per un periodo più lungo rispetto ai soggetti con profilo posteriore. Performance deficitarie nei compiti di fluenza semantica e copia di disegno, test utilizzati per valutare il profilo posteriore, sarebbero predittivi dell'evoluzione in demenza (Hughes, Ross et al. 2000; Williams-Gray, Evans et al. 2009).

Per quanto riguarda la genesi del PD-MCI, diversi studi suggeriscono che la disregolazione neurotrasmettitoriale ricopra un ruolo chiave in questa condizione (Kehagia, Barker et al.

2010; Pagonabarraga and Kulisevsky 2012; Ray and Strafella 2012; Narayanan, Rodnitzky et al. 2013).

In particolare, come affermato anche da Williams Gray e colleghi, la causa principale responsabile dei deficit cognitivi del PD-MCI risulta essere la deplezione dopaminergica nei circuiti fronto-striatali. La riduzione dell'assorbimento dopaminergico soprattutto a livello del nucleo caudato comporta alterazioni delle abilità cognitive, nello specifico, a carico delle funzioni esecutive (vedi paragrafo 2.3.3).

Nonostante queste evidenze, l'effetto della terapia dopaminergica su questi sintomi è eterogeneo. Ciò significa che alcune vie non-dopaminergiche sono altrettanto implicate nella genesi dei disturbi cognitivi (Levy, Tang et al. 2000).

In effetti, l'estensione della perdita neuronale nel *locus coeruleus* risulta essere proporzionale alla severità della disfunzione cognitiva nella MP (Zweig, Cardillo et al. 1993). In aggiunta, anche la riduzione delle modulazioni colinergiche corticali correla con l'*impairment* cognitivo (Dunois, Ruberg et al. 1983; Perry, Curtis et al. 1985).

Come precedentemente argomentato, il PD-MCI rappresenta un fattore di rischio importante per la successiva conversione in PDD.

I substrati patogenetici alla base della PDD possono essere diversi e talvolta sovrapponibili a quelli che sottendono altre sindromi demenziali. Non infrequentemente infatti i soggetti con PDD mostrano alterazioni istopatologiche compatibili con quelle presenti nella AD o nelle demenze cerebrovascolari.

Nonostante l'eterogeneità dei substrati fisiopatologici la densità dei corpi di Lewy, specialmente nella neocorteccia temporale, correla significativamente con i deficit cognitivi nella MP, indipendentemente dalla presenza o meno di una patologia di tipo Alzheimer (Harding, Broe et al. 2002; Irwin, White et al. 2012). Inoltre, la densità dei corpi di Lewy nel lobo temporale, ma non nelle aree frontali e limbiche, è in grado di differenziare i soggetti con PDD da quelli con MP senza demenza (Harding and Halliday 2001).

Altri autori hanno evidenziato che i corpi di Lewy a livello corticale sono dei *marker* neuropatologici sensibili (91%) e specifici (90%) per la PDD, inoltre sono indicatori di PDD migliori rispetto ai grovigli neurofibrillari, alle placche senili e ai neuriti distrofici (Hurtig, Trojanowski et al. 2000).

Nonostante la documentata importanza dei corpi di Lewy nella genesi della PDD, in letteratura sono presenti molti studi che indagano la presenza di una patologia di tipo

Alzheimer in questi pazienti. Alcuni studi hanno evidenziato soltanto 1 caso su 12 (Apaydin, Ahlskog et al. 2002), oppure 3 casi su 17 (Hely, Reid et al. 2008) soggetti con PDD che soddisfacevano i criteri *NIA-Reagan* per la AD. Altri studi hanno trovato una concomitanza più elevata, 18 casi su 41 (Mattila, R  ytt   et al. 1998), 7 su 22 (Hurtig, Trojanowski et al. 2000), 18 su 48 (Irwin, White et al. 2012) e 28 su 51 soggetti con PDD (Sabbagh, Adler et al. 2009).

La concomitante patologia di tipo Alzheimer   stata riscontrata anche in alcuni casi di PD-MCI, in particolare in quei pazienti classificati come PD-MCI a singolo dominio mnesico (Adler, Caviness et al. 2010; Jellinger 2010).   probabile che alcuni disturbi di memoria presenti nei soggetti con PD-MCI possano riflettere una sottostante patologia di tipo Alzheimer. In questi casi dovremmo cogliere nel paziente non solo disturbi di memoria di matrice esecutiva (codifica e richiamo), tipici di questa entit  nosografica, ma anche una difficolt  nel riconoscimento o nel richiamo facilitato (*cued recall*). Quest'ultimi deficit, documentati in alcuni soggetti con PD-MCI (Higginson, Wheelock et al. 2005; Whittington, Podd et al. 2006), indurrebbero quindi il clinico a pensare alla possibile concomitanza di un substrato neuropatologico di tipo Alzheimer.

Queste ipotesi potrebbero avere un importante risvolto in termini di prognosi del declino cognitivo.

Nella MP, la presenza corticale di placche amiloidi (tipiche della AD) si associa infatti ad un'evoluzione pi  rapida dei deficit cognitivi e ad un esordio pi  precoce di PDD (de Vos, Jansen et al. 1995; Jellinger, Seppi et al. 2002; Ballard, Ziabreva et al. 2006).

Parallelamente al recente lavoro svolto da Bondi e colleghi¹ sulla classificazione del MCI (non associato a MP) (Bondi, Edmonds et al. 2014), si pu  ipotizzare che ad ogni sottotipo di PD-MCI si possano associare prognosi ed evidenze istopatologiche diverse.

Adottando questo tipo di prospettiva, al PD-MCI a singolo dominio attentivo o a singolo dominio esecutivo sarebbe associata un prognosi migliore in quanto i deficit sarebbero prevalentemente ascrivibili al solo malfunzionamento della circuiteria fronto-striatale. Il PD-MCI a singolo dominio mnesico o a multiplo dominio con interessamento della

¹ Recentemente Bondi e colleghi (2014) hanno proposto una nuova classificazione del MCI basata sull'analisi del liquido cerebrospinale (CSF), dei *biomarker*, delle frequenze alleliche di APOE e sulla valutazione neuropsicologica. Diversamente da quanto proposto da Petersen (vedi Petersen et al., 2008), questi autori hanno evidenziato la presenza di tre diversi sottotipi di MCI (disesecutivo, mnesico e linguistico) che presentano prognosi diverse (sarebbero maggiormente associati rispettivamente a demenza fronto-temporale, AD, afasia progressiva primaria).

memoria mostrerebbe, longitudinalmente parlando, una prognosi peggiore in quanto con più probabilità connesso ad una patologia di tipo Alzheimer. Infine l'*impairment* delle abilità visuo-spaziali in un soggetto con PD-MCI, così come affermato anche da altri autori (vedi Williams Gray et al., 2009), potrebbe essere un indicatore di una marcata diffusione dei corpi di Lewy e di una conversione prossima in demenza.

Considerata l'eterogeneità del disturbo, l'analisi a più livelli del fenotipo cognitivo della malattia nel singolo soggetto risulta fondamentale. Le basi neuropatologiche del declino cognitivo rappresentano dunque un importante elemento per migliorare l'accuratezza prognostica e favorire una presa di decisione motivata riguardo al trattamento farmacologico.

CAPITOLO V

SOTTOTIPI DI MALATTIA DI PARKINSON

Ad oggi, la MP viene considerata una patologia neurodegenerativa complessa caratterizzata da un ampio spettro di sintomi motori e non motori. Sempre più evidenze descrivono la MP come una malattia vastamente eterogenea costituita da vari fenotipi clinico-patologici, ciascuno dei quali associato ad una prognosi più o meno favorevole.

Negli ultimi anni, è aumentato in letteratura il numero degli studi che cercano di definire i sottotipi di MP. Questi, hanno lo scopo finale di individuare i meccanismi neuropatologici sottostanti, predire il decorso di malattia, ed infine, sviluppare strategie personalizzate e più efficienti di trattamento.

5.1 Verso l'identificazione dei sottotipi di Malattia di Parkinson

Molti degli studi che si propongono di delineare i fenotipi della MP utilizzano metodologie che classificano i pazienti secondo variabili predeterminate. Diversi gruppi di studio hanno basato la loro classificazione su singoli attributi come: l'età di esordio della malattia (Diamond, Markham et al. 1989), piuttosto che le performance cognitive (Lewis, Cools et al. 2003; Woods and Tröster 2003) il fenotipo motorio (Hoehn and Yahr 1967; Baumann, Held et al. 2014), la presenza di depressione (Mayeux, Stern et al. 1984; Santamaria, Tolosa et al. 1986), la severità della malattia (Hoehn and Yahr 1967; Owen, James et al. 1992) o lateralità dei sintomi motori (Direnfeld, Albert et al. 1984; Tomer, Levin et al. 1993; Baumann, Held et al. 2014). Ad ogni modo, questo metodo soffre delle limitazioni che emergono dalla classificazione stessa, vale a dire la divisione arbitraria dei soggetti basata sui criteri adottati. Ciò determina una serie di *bias* intrinseci nelle conclusioni.

Al fine di minimizzare notevolmente questi effetti, alcuni studi hanno adottato una metodologia diversa, la *cluster analysis*. Si tratta di un tipo di analisi statistica frequentemente utilizzata con l'obiettivo di definire i sottotipi della MP (Graham and Sagar 1999; Lewis, Foltynie et al. 2005; Post, Speelman et al. 2008; Reijnders, Ehrt et al. 2009; Liu, Feng et al. 2011; Erro, Vitale et al. 2013; Fereshtehnejad, Romenets et al.

2015). Nonostante questo metodo venga comunemente considerato efficace, dovrebbe essere utilizzato con attenzione. Infatti, i risultati ottenuti dalla *cluster analysis* sono fortemente dipendenti dalla scelta delle variabili (*seeds* o *aggregation centers*) e dal numero dei sottogruppi ricercati.

Come evidenziato nei precedenti capitoli, i sintomi non motori sono parte integrante delle complesse manifestazioni della MP. In numerosi lavori, tra le variabili selezionate per l'analisi, compaiono infatti i sintomi cognitivi, la presenza di depressione o di altri sintomi psicopatologici (Lewis, Foltynie et al. 2005; Post, Speelman et al. 2008; Reijnders, Ehrt et al. 2009; Tremblay, Achim et al. 2013). Diversamente, altri sintomi non motori che possono manifestarsi nella fase preclinica della malattia (ad esempio stipsi, fatica e disturbi del sonno) vengono frequentemente trascurati.

Infine, altre variabili frequentemente considerate alla base della sotto-classificazione della MP sono il tasso di progressione della malattia, l'età di esordio, la terapia dopaminergica e il fenotipo motorio (Lewis, Foltynie et al. 2005; Selikhova, Williams et al. 2009; Liu, Feng et al. 2011).

Di seguito sarà effettuata una revisione dei principali lavori presenti in letteratura che affrontano l'argomento della sotto-tipizzazione della MP. Verrà posta maggiore attenzione agli aspetti cognitivi dei fenotipi, di conseguenza alcuni studi che non contemplano questi aspetti saranno esclusi dalla seguente analisi.

5.2 Studi sui sottotipi della Malattia di Parkinson

Una delle prime *cluster analysis* presenti in letteratura che si pone l'obiettivo di studiare i fenotipi della MP è quella effettuata dal gruppo di lavoro di Lewis (Lewis, Foltynie et al. 2005). Questo studio è stato effettuato su un campione di 120 soggetti affetti da MP ad uno stadio evolutivo compreso tra il primo e il terzo della scala *Hoehn e Yahr* (H&Y). Successivamente ad un colloquio clinico dove venivano indagate alcune variabili demografiche (età di esordio della malattia, durata, sintomi di esordio, trattamento farmacologico e gentilizio), i pazienti venivano sottoposti ad una valutazione clinica, del funzionamento cognitivo e della qualità della vita.

L'esame del funzionamento cognitivo si avvaleva di diversi test: screening cognitivo (*Mini-Mental State Examination, MMSE*), fluenza fonologica e semantica (*FAS 60 seconds, Animals 90 seconds*), riconoscimento mnemonico (*subtest del Cambridge Neuropsychological*

Test Automated Battery, CANTAB), Torri di Londra (*Tower of London, ToL*) ed un ultimo per la stima del quoziente intellettivo premorbo (*National Adult Reading Test, NART*).

È stata effettuata una *cluster analysis* non gerarchica con diverse soluzioni: il raggruppamento a quattro cluster è risultato quello con maggiore coesione interna e segregazione esterna tra i gruppi.

Lo studio di Lewis e collaboratori identifica quindi quattro sottotipi di MP:

- *younger onset* (sottotipo ad esordio precoce): questo gruppo di pazienti mostra un basso tasso di progressione della malattia, lievi sintomi motori, assente compromissione cognitiva e bassi livelli di depressione. È, inoltre, significativamente associato con i fenomeni di *wearing off*, discinesie e un maggior uso di agonisti dopaminergici;
- *tremor dominant* (sottotipo tremorigeno): questo fenotipo è caratterizzato, come il primo, da un basso tasso di progressione della malattia e da un deterioramento cognitivo non statisticamente significativo. Inoltre, si distingue per l'assenza di sintomi depressivi e la presenza di modesti sintomi motori;
- *non-tremor dominant* (sottotipo non-tremorigeno): caratterizzato dalla presenza di deficit cognitivi (performance perlopiù deficitarie alle ToL), depressione e una più rapida progressione della malattia rispetto agli altri due fenotipi descritti fino ad adesso.
- *rapid disease progression* (sottotipo a progressione rapida): contraddistinto da un decorso aggressivo in assenza di severa disabilità motoria o declino cognitivo marcato. Presenza di valori lievi di depressione, ma con esordio precoce della stessa.

Lo studio in questione evidenzia quindi un'assenza di deficit cognitivi sia nel sottotipo ad esordio precoce sia in quello tremorigeno. Diversamente, gli altri due sottotipi mostrerebbero differenti modalità di malfunzionamento cognitivo.

È importante notare che la batteria testologica utilizzata nello studio è composta da reattivi che valutano alcuni aspetti del dominio esecutivo (*planning*, ToL; recupero lessicale, fluenza fonemica e semantica) e del dominio mnesico (memoria di riconoscimento visuo-spaziale, *subtest* del CANTAB). È possibile che una valutazione più estesa del funzionamento cognitivo avrebbe messo in luce risultati differenti, mostrando performance deficitarie in alcune prove anche per i soggetti tremorigeni o quelli ad esordio precoce.

Alcuni studi più recenti hanno confermato e avvalorato la classificazione proposta da Lewis e collaboratori. Un lavoro che ha ottenuto dei risultati pienamente sovrapponibili a quelli sopra descritti è quello condotto da Reijnders (Reijnders, Ehrt et al. 2009).

Anche questo studio si avvale della *cluster analysis* e conferma le evidenze ottenute da Lewis e collaboratori, ma con un campione più ampio, di 350 soggetti affetti da MP.

Vengono identificati quattro sottotipi di MP: rapida progressione di malattia (*rapid disease progression group*), esordio precoce (*young-onset group*), non-tremorigeno (*non-tremor-dominant group*) e tremorigeno (*tremor-dominant group*).

I soggetti che compongono il gruppo a rapida progressione di malattia presentano, in linea con lo studio di Lewis e colleghi, bassi tassi di psicopatologia e una veloce progressione di malattia; inoltre Reijnders e collaboratori evidenziano che questi soggetti sono caratterizzati perlopiù da manifestazioni motorie non tremorigene.

Le caratteristiche del sottotipo ad esordio precoce e di quello tremorigeno descritte nel suddetto studio risultano equiparabili a quelle evidenziate dal lavoro di Lewis: i primi presentano un'età di esordio precoce e un alto tasso di complicazioni connesse alla terapia dopaminergica; i secondi mostrano bassi punteggi alle scale di psicopatologia utilizzate.

Infine, in questo studio, il sottotipo non-tremorigeno è contraddistinto da sintomi motori più severi, difficoltà cognitive, umore depresso, presenza di apatia e in alcuni casi di allucinazioni.

In questo studio la valutazione cognitiva veniva effettuata unicamente attraverso il MMSE.

La *cluster analysis* effettuata dal gruppo di lavoro di Liu rappresenta un altro studio dal quale emergono risultati in accordo con la stessa sotto-classificazione della MP (Liu, Feng et al. 2011). Anche questo studio è stato effettuato su soggetti con MP ad uno stadio clinico compreso tra il primo e il terzo della scala H&Y.

Questo studio diversamente dai dati fino ad adesso esposti, aggiunge che la progressione della malattia del sottotipo ad esordio precoce è sovrapponibile a quella del sottotipo tremorigeno, e che nel sottotipo a progressione rapida si ha, oltre ad una veloce progressione della malattia, una parallela perdita delle abilità della vita quotidiana (*Activities of Daily Living*, ADL).

Anche in questo studio per valutare il profilo cognitivo dei soggetti veniva utilizzato soltanto il MMSE. Gli stessi autori tengono a precisare che questo test potrebbe non essere abbastanza sensibile per identificare alcuni deficit cognitivi lievi presenti nelle prime fasi della MP.

Un altro importante studio effettuato su soggetti affetti da MP ai primissimi stadi di malattia è quello di Post e collaboratori, svolto su soggetti appena diagnosticati (*newly diagnosed*) (Post, Speelman et al. 2008). In questo studio, l'indagine attraverso la *cluster analysis* ha messo in luce tre distinti sottogruppi di pazienti: un gruppo ad esordio precoce, un gruppo ad esordio intermedio con maggiori sintomi ansiosi e depressivi e un gruppo ad esordio tardivo. Quest'ultimo gruppo mostrava tassi più elevati di progressione della malattia e una più severa disabilità motoria. Nessuno di questi sottogruppi tuttavia mostrava un danneggiamento cognitivo significativo.

I risultati di questo studio sono almeno in parte associabili a quelli emersi dagli altri studi citati. Il sottotipo ad esordio precoce e quello ad esordio tardivo con una progressione più rapida di malattia compaiono infatti anche nella classificazione primariamente effettuata da Lewis e successivamente confermata da Reijnders e Liu. I soggetti che nello studio di Lewis venivano classificati come appartenenti al sottotipo non-tremorigeno mostravano un *impairment* motorio e un'età di esordio più elevata, caratteristiche sovrapponibili al gruppo ad esordio tardivo del presente studio.

I dati emersi da questo studio suggeriscono l'identificazione di diversi sottotipi di MP basata principalmente sull'età di esordio della malattia. Questo lavoro tuttavia non conferma né la presenza di un sottotipo tremorigeno né di un sottotipo non-tremorigeno.

Come abbiamo precedentemente evidenziato, i risultati di una *cluster analysis* non gerarchica dipendono fortemente dalle variabili sulle quali viene effettuata e dal numero dei sottogruppi ricercato. Una possibile spiegazione per queste discrepanze potrebbe risiedere nel fatto che, diversamente dagli studi precedentemente descritti, nel lavoro condotto da Post non è stato utilizzato il calcolo del fenotipo motorio² come variabile di aggregazione della *cluster analysis*.

Anche in questo studio l'esame dello stato cognitivo veniva effettuato tramite la sola somministrazione del MMSE, di conseguenza i risultati concernenti gli aspetti cognitivi dei sottotipi individuati risultano poco affidabili.

In letteratura sono presenti altri lavori che condividono il medesimo obiettivo di esplorare i sottotipi di MP negli stadi clinici iniziali attraverso l'utilizzo di una *cluster analysis* (ad esempio Erro et al., 2013; Lawton et al., 2015). Tuttavia ad oggi, pochi di questi lavori effettuano un esame del funzionamento cognitivo che vada oltre l'utilizzo di un semplice

² Il calcolo del fenotipo motorio è una variabile frequentemente presa in considerazione per le *cluster analysis* o per la suddivisione dei soggetti con MP secondo le manifestazioni motorie principali. Generalmente viene calcolato a partire dai punteggi ottenuti ai singoli item della sezione III della UPDRS.

test di *screening* cognitivo (ad esempio MMSE). Il superamento di questi limiti e l'utilizzo di una valutazione neuropsicologica più ampia per la differenziazione dei sottotipi di MP potrebbe portare ad una definizione dei profili più completa e ad una maggiore capacità predittiva della sottotipizzazione.

Mentre gli studi sopracitati si concentravano esclusivamente sulle fasi iniziali della malattia, sono presenti in letteratura altri lavori che non prendono in considerazione lo stadio di avanzamento clinico. Recentemente Rooden e collaboratori hanno effettuato un lavoro di revisione della letteratura che interessava sia alcuni degli studi già evidenziati in questo paragrafo, sia altre ricerche che non adottavano come criterio di esclusione quello delle fasi avanzate di malattia (fig.11) (van Rooden, Heiser et al. 2010).

Cluster characteristic	Reijnders	Post	Schrag	Lewis	Dujardin	Gasparoli	Graham
Old age at onset/rapid disease progression	6	40	64	17		39	21
Young age at onset/slow disease progression	29	34	36	41		61	
Intermediate onset, anxiety, depression		27					
Tremor dominant	47			17			
Non-tremor dominant	17			26			
More severe motor & cognitive impairment					36		32
Mild motor & mild cognitive impairment					59		
Motor only							47
	100	100	100	100	95 ^a	100	100

^aSum of percentages does not equal 100, because one of the clusters was discarded.

Figura 11; Sottotipi individuati da diversi studi di cluster analysis e percentuali relative ai singoli sottogruppi. Rooden et al., 2010.

Nonostante l'eterogeneità dei campioni e delle variabili prese in considerazione per la *cluster analysis* nei diversi studi, la *review* identifica quattro sottotipi di MP essenzialmente equivalenti a quelli individuati primariamente da Lewis nel 2005. Questi sono:

- rapida progressione di malattia ed esordio in età avanzata;
- lenta progressione di malattia ed esordio precoce;
- tremore dominante;
- bradicinesia/rigidità dominante, instabilità posturale e disordini della marcia (PIGD).

Questa *review*, prendendo in considerazione diversi lavori di tipo *data-driven approach*, dona maggiore completezza alla definizione dei sottotipi di MP rispetto a quanto effettuato dagli studi precedenti.

La figura sottostante (12) mostra le caratteristiche cliniche associate a ciascun sottotipo di MP evidenziato da questi studi.

Cluster profiles	Other characteristics of the cluster profile	Cluster-associated variables not included in the CA
Rapid disease progression and old age at onset ^{19-22,24,25}	<ul style="list-style-type: none"> - motor impairment (total score)²⁵ - bradykinesia/rigidity¹⁹ - bradykinesia/rigidity/tremor²⁰ - axial impairment^{19,20} - cognitive impairment²⁵ - mild cognitive impairment¹⁹ - no cognitive impairment²² - frequent motor complications²⁴ - sporadic motor complications²¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - predominance bradykinesia/rigidity^{21,25} - axial impairment^{21,25} - bilateral PD signs at onset²⁵ - frequent symptomatic orthostasis²¹ - low LDOPA dose^{27,28} - short disease duration¹⁹ - higher H&Y stage²⁶ - higher level of disability²⁶ - low level QoL (physical)²⁶
Slow disease progression and young age at onset ^{19-22,24}	<ul style="list-style-type: none"> - mild motor symptoms^{20,22,24} - no cognitive impairment²⁰⁻²² - severe depression²¹ - mild depression²² - severe motor complications¹⁹ - sporadic motor complications²⁴ - high L-dopa dose²⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> - predominance tremor²⁵ - absence of gait disturbance²⁵ - unilateral PD signs at onset²⁵ - severe motor complications²⁷ - large proportion using DA²⁷ - relatively long disease duration¹⁹ - younger age^{19,28} - frequent tremor at onset²⁷
Tremor dominant ^{19,22}	<ul style="list-style-type: none"> - modest motor symptoms²² - no cognitive impairment^{19,22} - no depression^{19,22} 	<ul style="list-style-type: none"> - anti-cholinergic medication²⁷ - relatively short disease duration¹⁹ - lower H&Y stage¹⁹
Dominance of bradykinesia/rigidity, PIGD ^{19,22}	<ul style="list-style-type: none"> - cognitive impairment^{19,22} - executive dysfunction²² - depressive symptoms^{19,22} - apathy¹⁹ - hallucinations¹⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> - cognitive impairment²⁷ - relatively long disease duration¹⁹ - higher H&Y stage¹⁹ - worse ADL¹⁹ - worse QoL (mobility, cognition)²⁷

Figura 12; Sottotipi principali e caratteristiche associate. CA: Cluster Analysis, PD: Malattia di Parkinson, L-dopa: levodopa, QoL: qualità della vita, DA: agonisti dopaminergici, PIGD: instabilità posturale e disordini della marcia, ADL: attività della vita quotidiana. Rooden et al., 2010.

Dal lavoro condotto da Rooden e collaboratori nel 2010 emerge più chiaramente che il sottotipo descritto in precedenza come non-tremorigeno può essere caratterizzato da manifestazioni rigido/acinetiche o da PIGD.

I disturbi dell'equilibrio e della deambulazione sono delle manifestazioni strettamente intrecciate con la rigidità e la bradicinesia (vedi capitolo 3). Di frequente, negli studi che affrontano il tema della sottotipizzazione della MP, si assiste ad una non chiarissima distinzione tra le forme rigido/acinetiche e quelle caratterizzate da PIGD. Spesso infatti, i termini non-tremorigeno, PIGD e rigido/acinetico vengono ingiustamente utilizzati come sinonimi.

Mentre nella fasi iniziali della MP i disturbi dell'equilibrio e della deambulazione risultano in gran parte secondari ai sintomi rigido/acinetici, negli stadi più avanzati possono insorgere modificazioni neuropatologiche che spingono a considerare il PIGD come una manifestazione a sé stante, nella quale tuttavia continuano a influire altri sintomi motori. È probabile che l'analisi di campioni eterogenei per quanto riguarda lo stadio della malattia possa aver favorito l'identificazione di un sottotipo non-tremorigeno, spesso definito come PIGD, che tende ad inglobare sia soggetti con sintomi rigido/acinetici che soggetti con disturbi dell'equilibrio e della deambulazione.

Un'altra *review* di più recente pubblicazione ha analizzato sia studi di *cluster analysis* sia studi che classificavano i soggetti affetti da MP secondo criteri definiti a priori (Thenganatt and Jankovic 2014). Le evidenze ottenute sono illustrate nella figura 13.

Il presente lavoro di revisione mette in luce l'importanza di due variabili, l'età di esordio e il fenotipo motorio, per l'identificazione dei sottotipi di malattia.

Nonostante l'età sia uno dei fattori di rischio più importanti per il successivo sviluppo della MP, questa patologia può insorgere anche nei giovani adulti. Molti studi hanno evidenziato che i soggetti con un esordio precoce di malattia presentano dei tassi di progressione della stessa più ridotti (Jankovic, McDermott et al. 1990; Hely, Morris et al. 1995). Inoltre, mentre i soggetti con esordio precoce condividono molte caratteristiche con il sottotipo tremore dominante, i soggetti con esordio tardivo sono spesso caratterizzati dalla presenza di manifestazioni rigido/acinetiche o da PIGD (Wickremaratchi, Knipe et al. 2011).

In letteratura infatti, i sottotipi ad esordio precoce e tremore dominante vengono spesso considerati come forme “benigne” di malattia, caratterizzate da una progressione più lenta e da scarsi o assenti deficit cognitivi.

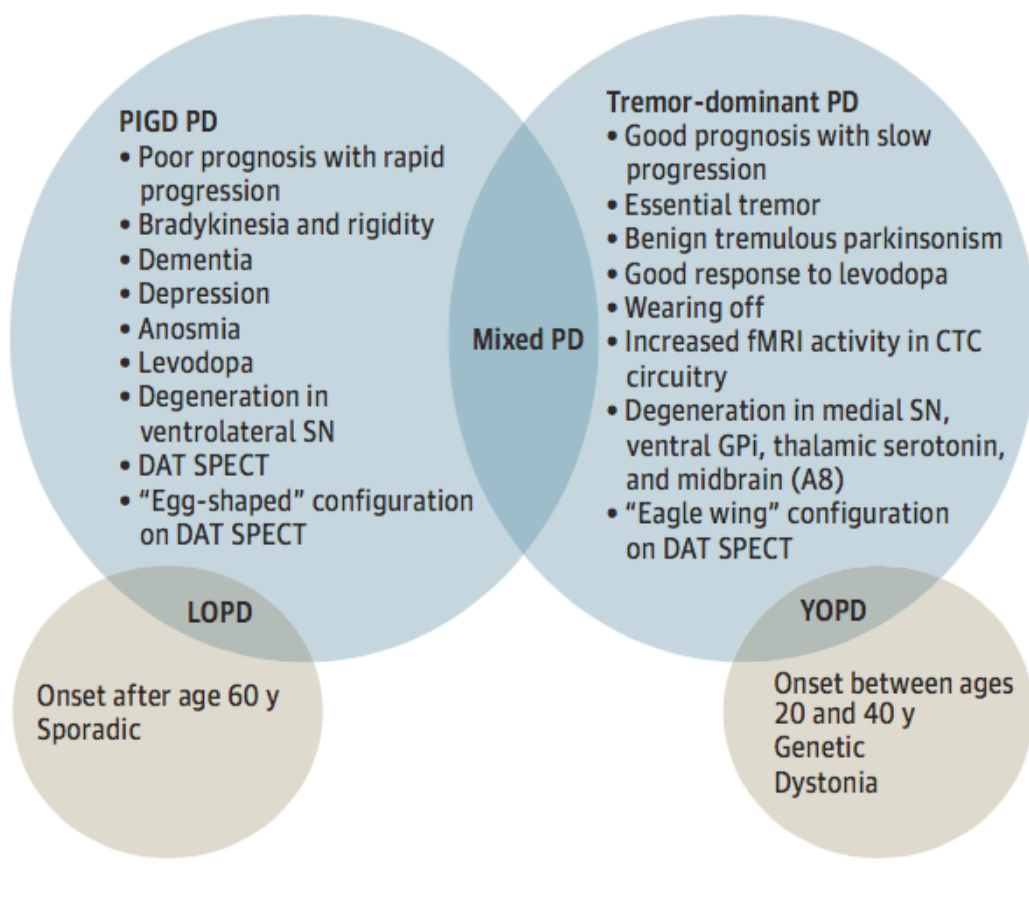


Figura 13; Sottotipi di MP. LOPD: MP ad esordio tardivo; YOPD: MP ad esordio precoce.

Al contrario, i sottotipi ad esordio tardivo o non-tremore dominante vengono ritenuti come forme “maligne”, in quanto mostrano maggiori complicazioni di natura motoria, cognitiva e psicopatologica, oltre ad una progressione di malattia più rapida.

È ovvio che, nonostante sia un’utile classificazione, il termine “benigno” non è del tutto corretto in quanto stiamo pur sempre parlando di una malattia neurodegenerativa. Infatti, nonostante il decorso nei soggetti con esordio precoce o con sintomatologia prevalentemente tremorigena sia tipicamente più prolungato, le fasi terminali della malattia sono comunque caratterizzate da un rapido declino delle abilità motorie e cognitive. Il declino nelle fasi terminali risulta infatti equiparabile nei diversi sottotipi, indipendentemente dall’età di esordio della malattia (Kempster, O’Sullivan et al. 2010).

5.3 Rigido/Acinetici vs Tremorigeni

Ad oggi, una grande quantità di evidenze sembra suggerire l'esistenza di quattro fenotipi principali di MP. Accanto al sottotipo ad esordio precoce e a quello ad esordio tardivo con una rapida progressione di malattia, sorgono i sottotipi “motori”, in particolare il sottotipo tremorigeno e quello non-tremorigeno (rigido/acinetico, PIGD).

Nel 1967, Hoehn e Yahr descrissero per la prima volta le diversità cliniche esibite dai soggetti affetti da MP. Scoprirono che alcuni soggetti mostravano marcati segni di rigidità e di bradicinesia con minime manifestazioni tremorigene (MP prevalentemente rigido/acinetica); altri soggetti invece evidenziavano un pattern sintomatologico opposto, caratterizzato principalmente da tremore e minimi segni di bradicinesia e rigidità (MP prevalentemente tremorigena) (Hoehn and Yahr 1967).

Sulla scia di quanto descritto da questi autori, sulla base di altre evidenze empiriche (Jankovic, McDermott et al. 1990; Spiegel, Hellwig et al. 2007) e forti dei risultati dei recenti studi di *cluster analysis*, molti autori indagano oggi le principali differenze tra due sottotipi clinici, i soggetti prevalentemente rigido/acinetici (ARD) e quelli prevalentemente tremorigeni (TD).

Questi due sottotipi clinici di MP presentano importanti differenze neurocognitive. Per quanto concerne gli aspetti connessi al funzionamento cognitivo di questi due sottotipi di pazienti, è noto come in linea di massima i soggetti TD presentino dei deficit cognitivi di minore entità rispetto ai soggetti ARD.

Una recente meta-analisi condotta dal gruppo di lavoro di Tremblay conferma che i soggetti non tremorigeni mostrano punteggi peggiori al MMSE rispetto ai soggetti con sintomi tremorigeni (Tremblay, Achim et al. 2013). Altri studi indicano che i soggetti ARD presentano disfunzioni cognitive specifiche che non sono presenti nei soggetti TD. Ad esempio, Huber e colleghi (Huber, Christy et al. 1991) hanno dimostrato che soltanto il sottotipo ARD mostra un *impairment* nelle prove visuo-spaziali e nella fluenza fonemica, mentre Lewis e collaboratori (Lewis, Foltynie et al. 2005) hanno osservato che lo stesso gruppo di soggetti era l'unico ad evidenziare difficoltà nelle prove di pianificazione.

Un altro studio ha confrontato le prestazioni ai *subtest* del *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) in soggetti tremorigeni e non tremorigeni (Herman, Weiss et al. 2015). Quest'ultimo gruppo mostrava punteggi significativamente peggiori nei *subtest* che valutano le abilità visuo-spaziali ed esecutive (copia del cubo e disegno dell'orologio), nonché nelle prove di denominazione.

Riassumendo, i pochi studi presenti in letteratura sull'argomento in questione suggeriscono, nei soggetti ARD, un quadro cognitivo maggiormente deficitario rispetto ai soggetti TD. In particolare, evidenzerebbero un danno a carico delle funzioni esecutive (planning e recupero lessicale), delle abilità visuo-spaziali e del dominio linguistico (denominazione).

Differenze cognitive tra il sottotipo ARD e il sottotipo TD suggeriscono l'esistenza di differenti lesioni neuropatologiche tra i soggetti affetti da MP. Infatti, il fenotipo ARD sembra essere associato ad una più marcata degenerazione neuronale rispetto al fenotipo TD (Lewis and Barker 2009).

Altre differenze possono essere invece individuate a carico dello striato e dei circuiti ad esso connessi. Grazie all'utilizzo della SPECT, uno studio longitudinale ha rivelato una differenza sostanziale tra i due sottotipi di malattia (Eggers, Pedrosa et al. 2012). Nello specifico, a distanza di due anni e mezzo dalla prima valutazione, il sottotipo ARD presentava un declino più pronunciato dell'assorbimento dopaminergico a livello del nucleo caudato controlaterale al emilato maggiormente affetto e a carico del putamen bilateralmente. Queste evidenze risultano chiaramente in accordo con i diversi tassi di progressione della malattia nei due fenotipi.

Due anni più tardi, gli stessi autori, oltre a confermare i risultati precedenti, hanno dimostrato una diminuzione del consumo metabolico di glucosio a carico delle stesse aree cerebrali. Anche in questo caso, le alterazioni funzionali erano più marcate nei soggetti ARD (Eggers, Schwartz et al. 2014).

Oltre a differenti alterazioni a carico dello striato, alcuni studi hanno evidenziato anche pattern diversi di attivazione corticale. Recentemente, Prodoehl e collaboratori hanno utilizzato la fMRI con l'obiettivo di confrontare l'attività cerebrale in soggetti TD e in soggetti *non-tremor dominant* durante un semplice compito motorio (*grip task*) (Prodoehl, Planetta et al. 2013). L'analisi del segnale BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) rivelava una ridotta attivazione nel gruppo non-tremorigeno rispetto al gruppo TD in diverse aree corticali e sottocorticali: la DLFPC bilateralmente, l'area supplementare motoria (SMA) controlaterale, il lobulo parietale inferiore ipsilaterale, il talamo omolaterale, il caudato controlaterale e il globo pallido controlaterale in entrambe le sue porzioni (interno ed esterno). Non era presente nessuna area che mostrava una diminuzione significativa dell'attività nel gruppo TD rispetto all'altro. Inoltre i risultati dell'analisi morfometrica non evidenziavano differenze significative nel volume della sostanza bianca e della sostanza grigia nei due gruppi a confronto.

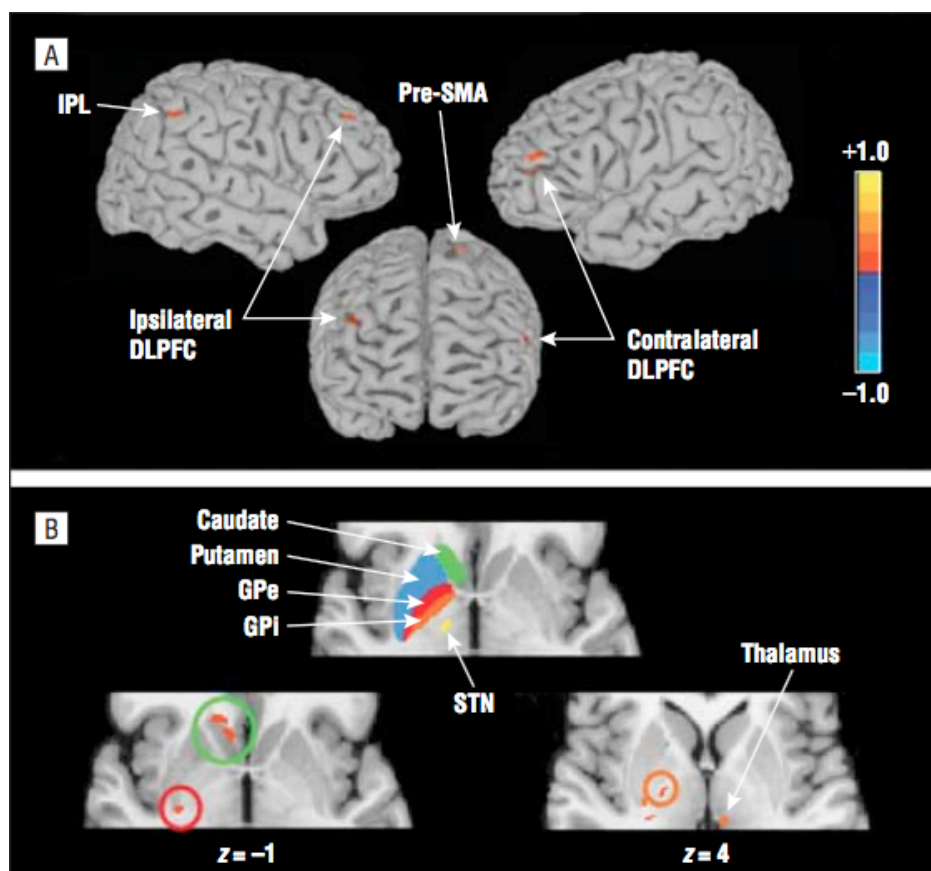


Figura 14; Aree cerebrali con ridotta attivazione nei soggetti non-tremorigeni confrontati con soggetti TD.
Prodoehl et al., 2013.

Gli studi fino ad adesso esaminati mettono in luce alterazioni maggiori nel gruppo ARD. Tali modificazioni patologiche interessano regioni neuroanatomiche che sottendono importanti processi cognitivi, e ciò permette di spiegare, almeno in parte, prestazioni generalmente peggiori in questo sottotipo clinico di MP. Ad esempio, performance peggiori di questi soggetti nelle prove di pianificazione, come le ToL, potrebbero riflettere le documentate alterazioni a carico del nucleo caudato e la conseguente disregolazione della DLPFC.

Gli studi di neuroimmagine effettuati sul sottotipo prevalentemente tremorigeno evidenziano come l'alterazione dei livelli di alcuni neurotrasmettitori sia implicata nella genesi del tremore a riposo (vedi paragrafo 3.1). Oltre a tali modificazioni di natura prevalentemente biochimica possono essere individuate alterazioni funzionali che permettono di distinguere il sottotipo TD da quello ARD. Mediante un paradigma fMRI,

Lewis e colleghi hanno comparato l'attivazione dei circuiti striato-talamo-corticali e cerebello-talamo-corticali in 17 pazienti con MP (9 TD e 8 ARD) e 14 controlli (Lewis, Du et al. 2011). Hanno scoperto che, diversamente dai controlli e dai soggetti ARD, i pazienti TD mostravano una maggiore attivazione dei circuiti cerebello-talamo-corticali controlaterali al emilato maggiormente affetto. Questi dati suggeriscono un interessamento diverso dei due circuiti nei sottotipi motori di MP.

Nonostante l'elegante spiegazione teorizzata per la rigidità e per la bradicinesia, il modello classico dei BG (vedi paragrafo 2.3.1) non è in grado di spiegare il tremore a riposo. Inoltre, sempre più evidenze provenienti dall'analisi di condizioni fisiologiche (Kelly, de Zubicaray et al. 2009; Bostan, Dum et al. 2010) e di malattia (Neychev, Fan et al. 2008; Argyelan, Carbon et al. 2009) indicano la necessità di includere i circuiti cerebellari in una visione comprensiva del controllo motorio e della genesi del tremore nella MP.

I risultati dello studio di Lewis e colleghi suggeriscono che il modello classico dei BG dovrebbe essere modificato e integrato con le influenze cerebellari.

In effetti, i BG e il cervelletto presentano fibre afferenti a regioni corticali analoghe (Middleton and Strick 2000),

ma il bisogno di cambiare modello è reso ancora più evidente da recenti evidenze che mostrano come lo striato e il cervelletto possano comunicare e influenzarsi reciprocamente tramite vie sottocorticali a due e a tre neuroni (Hoshi, Tremblay et al. 2005; Bostan, Dum et al. 2010). La figura 15 mostra un schema ipotetico in cui i circuiti ganglio-talamo

corticali e cerebello-talamo-corticali sono integrati.

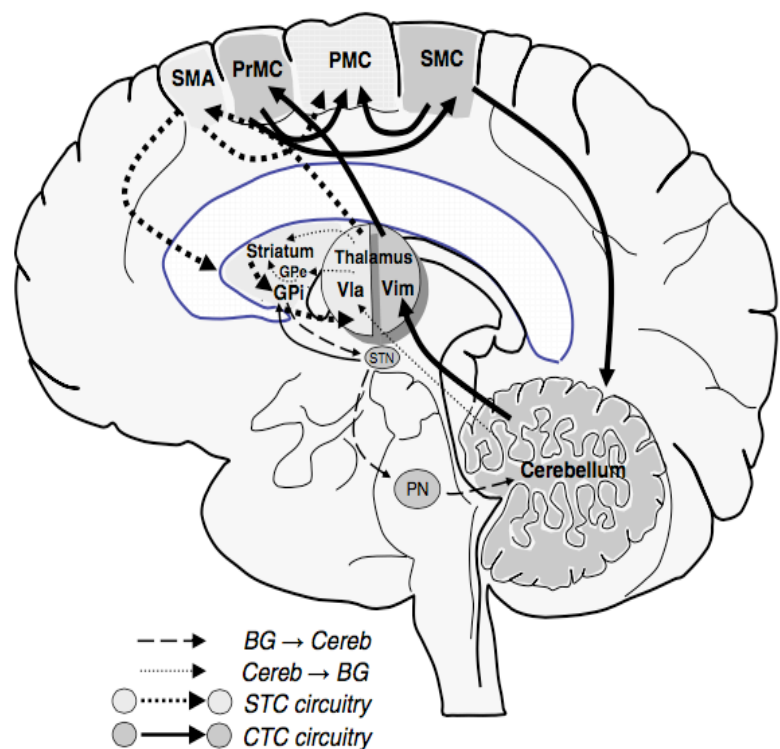


Figura 15; Modello integrato del controllo motorio. Lewis et al., 2011

In questo modello sia lo striato sia il cervelletto influenzerebbero le aree corticali motorie attraverso vie sottocorticali parallele e complementari (*ibidem*). La disfunzione primaria

dei circuiti striato-talamo-corticali condurrebbe alla bradicinesia e alla rigidità osservate nei soggetti ARD. Diversamente la disfunzione precoce dei circuiti cerebello-talamo-corticali, in particolare del verme cerebellare, sarebbe responsabile della genesi del tremore a riposo nei soggetti TD.

Il diverso grado di deficit funzionale dei circuiti gangliari e cerebellari potrebbe essere quindi alla base dell'eterogeneità clinica osservata nei sintomi motori della MP.

CAPITOLO VI

STUDIO SPERIMENTALE

6.1 Obiettivo

Come mostrato nel corpo del lavoro di tesi, la MP viene riconosciuta oggi come una patologia neurodegenerativa complessa caratterizzata da una vasta gamma di sintomi motori e non motori.

Tenendo conto di tale variabilità, risulta ancora più evidente che la MP non può più essere considerata come una singola entità, deve invece essere riconosciuta per quello che è, ovvero una patologia eterogenea caratterizzata da diversi fenotipi clinico-patologici.

Difatti, negli ultimi anni, l'attenzione della comunità scientifica si sta focalizzando sull'obiettivo di delineare e definire i sottotipi della MP. La sotto-classificazione della malattia, favorita da evidenze genetiche, fisiopatologiche e cognitive, è indispensabile per migliorare l'accuratezza della prognosi e favorire la scelta di un trattamento terapeutico adeguato, farmacologico o neurochirurgico che sia.

Il presente studio si colloca all'interno di questa finestra teorica e si pone l'obiettivo di evidenziare il profilo neuropsicologico dei due grandi sottotipi motori, il sottotipo TD e il sottotipo ARD.

Nello specifico, il lavoro sperimentale si articolerà in tre fasi:

4. in primo luogo, al fine di mettere in luce le differenze prestazionali dei soggetti affetti da MP rispetto alla popolazione generale, verranno confrontati i risultati ottenuti dai due gruppi sperimentali (gruppo TD e gruppo ARD) con quelli di un gruppo di controllo;
5. successivamente, saranno comparate le performance del gruppo TD con quelle del gruppo ARD, in modo da evidenziare eventuali differenze significative;
6. infine, per ciascun sottotipo di MP analizzato verrà effettuato un esame del profilo cognitivo.

Mentre le prime due fasi dello studio consistono in un confronto tra gruppi (controllo vs TD; controllo vs ARD; TD vs ARD), l'ultima fase ha l'obiettivo di mettere in luce la specifica modalità di funzionamento cognitivo di ciascun gruppo sperimentale, andando ad

indagare la presenza di differenze significative tra le prestazioni del singolo gruppo ai differenti reattivi somministrati.

Come discusso precedentemente, sono rari gli studi in letteratura che effettuano una valutazione dello stato cognitivo, che vada oltre la semplice somministrazione di un test di screening (MMSE, MoCA) in questi due sottotipi clinici. L'utilizzo di una vasta batteria di reattivi consente al presente lavoro sperimentale di definire, con maggior completezza, il profilo neurocognitivo di questi soggetti.

6.2 Materiali e metodi

6.2.1 Campione

La raccolta dati, che ha visto la partecipazione del candidato, è avvenuta presso il Laboratorio di Neuropsicologia Clinica (Psicologia Ospedaliera) sito in Pontedera dell'Azienda USL Toscana Nord-Ovest. Ognuno dei soggetti ha firmato il consenso informato necessario alla partecipazione allo studio.

Il campione sperimentale è costituito da 25 pazienti affetti da MP, a questi si aggiungono 18 soggetti di controllo (50% maschi vs 50% femmine; vedi fig.16 per variabili demografiche).

Controllo	N	Minimo	Massimo	Media	Dev. st.	Varianza
Age	18	63	84	71,78	6,320	39,948
Education	18	4	15	7,22	3,457	11,948
MODA Total Score	17	92,2	100,0	95,500	2,5581	6,544

Figura 16; Caratteristiche demografiche relative al gruppo di controllo.

I pazienti sono stati valutati dal medesimo neurologo e hanno ricevuto una diagnosi di MP idiopatico ad uno stadio evolutivo compreso tra il primo e il terzo della scala H&Y.

È stato scelto di includere nel campione soltanto soggetti nelle prime fasi della malattia in quanto, l'inclusione nello studio di pazienti con stadi avanzati avrebbe potuto mascherare alcune delle sottostanti variazioni cliniche che si possono manifestare negli stadi precoci e influenzare di conseguenza l'identificazione dei fenotipi. Nelle fasi avanzate della malattia

possono coesistere altri processi neuropatologici (Hughes, Daniel et al. 1993), che di fatto rendono lo studio dei fenotipi clinici un lavoro ancora più complesso e meno accurato.

Tra i criteri di esclusione adottati compaiono, oltre ad un punteggio alla scala H&Y maggiore di 3, la presenza di PDD, la presenza di epilessia o di *stroke* nella storia anamnestica e un punteggio indice di disabilità intellettiva premorbo al *Brief Intelligence Test*.

I pazienti con MP sono stati classificati come appartenenti al sottotipo TD o al sottotipo ARD in base ai punteggi ottenuti alla *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS).

In particolare, utilizzando la sezione III della UPDRS, è stato effettuato il rapporto tra la media dei punteggi agli *item* che valutano i sintomi tremorigeni (*item* 20 e 21) e la media dei punteggi agli *item* che misurano i sintomi rigido/acinetici (*item* 18-19, 22, 27-31).

Considerando tale rapporto i soggetti venivano classificati nel seguente modo:

- rapporto $>1 \rightarrow$ paziente appartenente al sottotipo TD;
- rapporto $<0.80 \rightarrow$ paziente appartenente al sottotipo ARD;
- rapporto compreso tra 0.80 e 1 \rightarrow paziente con fenotipo misto, escluso dallo studio.

I criteri adottati per classificare i soggetti in base al fenotipo motorio sono gli stessi utilizzati da Krishna e colleghi nel 2014 in uno studio pubblicato su *Frontiers in Aging Neuroscience* (Krishna, Ali et al. 2014) (metodi simili compaiono in Lewis et al., 2005; Poletti et al., 2012; Stebbins et al., 2013).

A seguito di tale classificazione, 10 pazienti sono stati identificati come soggetti prevalentemente tremorigeni (gruppo TD), mentre i restanti 15 come prevalentemente rigido/acinetici (gruppo ARD) (vedi fig. 17).

ARD	N	Minimo	Massimo	Media	Dev. st.	Varianza
Age	15	45	85	72,33	9,825	96,524
Education	15	5	13	7,13	3,021	9,124
PD disease duration (months)	15	4	120	28,60	29,384	863,400
Hoehn and Yarh	15	1,0	2,5	2,000	,5669	,321
LED (l-dopa equivalent dose)	15	50	885	355,20	199,375	39750,314
MODA Total Score	15	82,7	97,6	91,800	5,0437	25,439

TD	N	Minimo	Massimo	Media	Dev. st.	Varianza
Age	10	60	82	73,00	7,703	59,333
Education	10	2	13	6,80	2,936	8,622
PD disease duration (months)	10	7	120	37,40	34,645	1200,267
Hoehn and Yarh	10	1,0	2,5	1,750	,4859	,236
LED (l-dopa equivalent dose)	10	100	500	324,00	139,380	19426,667
MODA Total Score	9	85,9	95,9	92,989	3,4280	11,751

Figura 17; Variabili demografiche gruppo ARD e gruppo TD.

Ciascun soggetto è stato sottoposto ad indagine neuropsicologica attraverso la sotto indicata batteria di reattivi:

- Hoehn and Yahr Scale (Hoehn e Yahr, 1967);
- Unified Parkinson's Disease rating scale (MDS);
- 39-item PD Questionnaire (Peto, 1998);
- Brief Intelligence Test (Sartori, 1997);
- Geriatric Depression Scale (Yesavage, 2000);
- Neuropsychiatric Inventory (Cummings, 1994);
- Milan Overall Demenza Assessment (Brazzelli, 1994);
- Activities of Daily Living (Katz, 1970);
- Instrumental Activities of Daily Living (Lawton and Brody, 1969);
- Batteria di memoria comprendente: Span di Cifre (Spinner and Tognoni, 1987), Apprendimento di Coppie di Parole (*ibidem*), Breve Racconto (*ibidem*), Span di Corsi (*ibidem*), Apprendimento Suvra-span di Corsi (*ibidem*);
- Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) (Della Sala et al., 2000);
- Stroop Color Word Interference Test (Golden, 1978);
- Matrici Attenzionali (Spinnler and Tognoni, 1987);
- Street's Completion Test (Spinnler and Tognoni, 1987);

- Test di Aprassia Costruttiva (Spinnler and Tognoni, 1987);
- Boston Naming Test (Kaplan et al., 1983);
- Test di Fluenza Verbale per categorie semantiche (Spinnler and Tognoni, 1987);
- Frontal Assessment Battery (Dubois and Litvan, 2000);
- Brixton Test (Burgess and Shallice, 1997);
- Tower of London (Shallice, 1982);

Il campione di controllo è costituito da 18 soggetti che, sottoposti ai medesimi reattivi, hanno ricevuto una diagnosi neuropsicologica negativa.

Tutti i soggetti affetti da MP sono stati valutati sotto trattamento dopaminergico, in “*on*” state.

6.2.2 Strumenti di assessment

Milan Overall Dementia Assessment (Brazzelli et al., 1994)

Il *Milan Overall Dementia Assessment* (MODA) è stato creato da Brazzelli e colleghi nel 1985 e successivamente validato in un campione più ampio nel 1993. Il campione normativo comprende un gruppo pari a 217 soggetti sani (114 femmine e 103 maschi) con un'età media pari a 60.8 ± 18.5 anni e una scolarità media pari a 9.1 ± 4.9 anni. E' stato costruito come test di screening per soggetti con sospetta demenza e composto sulla base di un modello di demenza di tipo Alzheimer. Lo strumento è in grado di valutare il grado di severità del soggetto ponendo lungo una scala di gravità del disturbo. E' composta di 3 sezioni, che valutano l'orientamento del soggetto, il suo grado di autonomia e il suo livello di funzionamento cognitivo. La sezione “Orientamento” valuta 4 parametri (orientamento temporale, spaziale, personale e familiare) con un punteggio totale massimo pari a 35. La sezione delle “Autonomie” valuta 5 abilità: deambulazione, capacità di vestirsi, igiene personale, controllo sfinterico e capacità di alimentarsi autonomamente, con un punteggio massimo pari a 15. L'ultima sezione comprende il “Funzionamento cognitivo” (punteggio totale pari a 50) e si compone delle seguenti prove: reversal learning (range 0-5); attenzione visiva (range 0-10); intelligenza verbale (range 0-6); Raccontino (range 0-8); fluenza verbale (range 0-5); test dei gettoni (range 0-5); agnosia digitale (range 0-5); aprassia costruttiva (range 0-3); Street's Completion Test (range 0-3).

Il punteggio finale varia da 0 a 100, e deriva dalla somma dei punteggi delle 3 sezioni corretti per età e scolarità. Un punteggio inferiore a 85.5 colloca il soggetto fuori dai limiti della norma; un punteggio sopra 89.0 è giudicato normale; nell'area borderline si collocano i soggetti con punteggi tra 85.5 e 89.0. Della Sala et al. (1993) riporta una correlazione pari a .61 nei soggetti sani e a .84 nel gruppo di soggetti con Malattia DI Alzheimer tra MODA e MMSE. La sensibilità del primo strumento superava però quello del secondo (95,5% vs 67,4%).

Activities of Daily Living (Katz et al., 1970)

Il *Katz Index of Independence in Activities of Daily Living* è una misura dell'indipendenza del soggetto nello svolgere le normali attività della vita quotidiana. Il punteggio varia da 0 a 6 e comprende una valutazione delle abilità di lavarsi, vestirsi, pulirsi, muoversi, alimentarsi, contenere urine e feci.

Instrumental Activities of Daily Living (Lawton and Brody, 1969)

Il *Lawton Activities of Daily Living Scale* è utilizzato per valutare la capacità di indipendenza del soggetto. Rispetto al precedente strumento, è pensato per la valutazione di soggetti ad uno stadio più precoce della patologia. E' composto da 8 item (capacità di usare il telefono, fare acquisti, preparare il cibo, tenere pulito in casa, fare il bucato, mantenere le finanze, prendere le medicine e spostarsi) con un punteggio massimo ottenibile di 8.

Span di cifre (Spinnler and Tognoni, 1987)

Il test valuta la quantità di informazioni che il soggetto riesce a mantenere in memoria, vale a dire il suo *span*. Il test misura quindi la memoria a breve termine di tipo uditivo-verbale, in particolare il loop fonologico. Consiste in una sequenza di cifre di numero crescente lette dall'esaminatore. Lo span del soggetto corrisponde al numero corretto di cifre ripetute.

Span di Corsi (Spinnler and Tognoni, 1987)

Questo strumento è stato ideato negli anni '70 da Corsi (Corsi, 1972). Il test misura la memoria a breve termine di tipo visuo-spaziale. Il campione normativo riportato nel manuale di Spinnler Tognoni (1987) consiste di 321 soggetti. Il test è composto da una

piattaforma su cui sono presenti 9 cubetti. Il soggetto deve toccare i cubetti nello stesso ordine di quelli toccati nella presentazione effettuata dall'esaminatore. Lo span corrisponde alla sequenza di cubetti più lunga che il soggetto è riuscito a riprodurre.

Apprendimento di coppie di parole (Spinnler and Tognoni, 1987)

Il test è stato creato da De Renzi nel 1977 e perfezionato da Novelli nel 1986. Esso è utilizzato per valutare la memoria episodica uditivo verbale (apprendimento di tipo associativo). Al soggetto vengono lette 10 coppie di parole che dovrà ripetere una volta che l'esaminatore avrà terminato. Si tratta di una ripetizione guidata in quanto al soggetto viene detta la prima parola di ogni coppia. 5 coppie di parole sono semanticamente correlate tra loro, e considerate a facile associazione, le altre 5 no. Il punteggio è differente per i due tipi di coppie. Il test dimostra la sensibilità dei soggetti alla facilitazione contestuale rappresentata dalle parole semanticamente associate, è inoltre di grande utilità per valutare la codifica.

Breve Racconto o tecnica di Babcock (Babcock, 1930)

Anche questo test è una misurazione della memoria episodica del soggetto. Il test originale è stato rivisto da Novelli nel 1996. Il campione normativo di Spinnler e Tognoni (1987) comprende 321 soggetti. Il test prevede un richiamo immediato e differito di una breve storia. È considerato un buon test per la memoria a lungo termine, in quanto il materiale eccede lo span medio del loop fonologico. Questo assunto è stato criticato dopo che Baddeley ha introdotto il buffer episodico come terzo sistema schiavo della memoria di lavoro. Per l'assegnazione del punteggio viene fatta la media del numero degli elementi correttamente ripetuti nella prima e nella seconda ripetizione.

Oltre al risultato psicometrico quantitativo, il test permette una buona analisi qualitativa. È possibile valutare la presenza di una tendenza confabulatoria del soggetto così come la sua capacità, nella ripetizione immediata, di unire più informazioni in una singola unità informativa (*chunking*).

Apprendimento Suvra-span di Corsi (Spinnler and Tognoni, 1987)

Il test valuta la capacità di memoria visuo-spaziale a lungo termine. Il campione normativo è di 321 soggetti. Al paziente è chiesto di riprodurre una sequenza di 8 cubetti mostrata dall'esaminatore. L'esaminatore continua a mostrare la sequenza fino ad un massimo di 18

volte finché il soggetto non riesce a riprodurla correttamente 3 volte consecutivamente. È prevista anche una rievocazione differita, dopo 5 minuti.

Rivermead Behavioural Memory Test (Wilson et al., 1985)

Questa procedura di Wilson, si prefigge di essere una batteria ad elevata proprietà ecologica che mira ad identificare la misura dei problemi mnemonici nel funzionamento quotidiano del soggetto. La batteria è costruita tenendo conto delle limitazioni di cui soffrono i normali test di laboratorio.

I diversi *subtest* componenti la batteria sono stati scelti sulla base delle difficoltà di memoria più frequentemente lamentate dagli amnesici traumatizzati cranici. Sono state pubblicate 3 diverse versioni nel tempo (Wilson et al., 1990; 2003; 2008). La versione italiana del test è stata pubblicata da Brazzelli e colleghi (1993).

La batteria è composta da vari *subtest*:

- Ricordo di nome e cognome: viene mostrata al soggetto una fotografia di una persona e viene chiesto di ricordare il nome e il cognome per una rievocazione differita;
- Effetto personale nascosto richiamo differito: viene nascosto un oggetto di proprietà dell'esaminato, dovrà recuperarlo, in un secondo momento, a seguito della presentazione di uno stimolo target precedentemente concordato;
- Appuntamento: viene impostato un allarme, all'esaminato è richiesto di formulare specifiche domande quando sentirà suonare l'allarme;
- Riconoscimento di immagini richiamo differito: vengono mostrate al soggetto 10 immagini di oggetti, in un secondo momento viene chiesto di indicarle all'interno di un gruppo di 20 immagini;
- Riconoscimento di volti richiamo differito: vengono mostrate al soggetto 5 foto di volti, in un secondo momento viene chiesto di indicarle all'interno di un gruppo di 10 foto;
- Percorso richiamo immediato e differito: l'esaminatore mostra al soggetto un percorso all'interno della stanza, viene chiesto di mostrarlo immediatamente dopo e in un secondo momento;
- Messaggio richiamo immediato e differito: al soggetto è richiesto di prendere una busta contenente un messaggio. Durante la dimostrazione del percorso dovrà posizionare il messaggio nel posto dove era stato posizionato dall'esaminatore;

- Orientamento: domande relative a persone, luoghi e fatti;
- Data: viene chiesto al soggetto il giorno, il mese e l'anno corrente;
- Breve racconto richiamo immediato e differito: al soggetto è richiesto di ripetere un breve racconto immediatamente dopo la lettura dello stesso da parte dell'esaminatore, ed in un secondo momento.

Stroop Color Word Interference Test (Golden et al., 1978)

Questo test, creato da Golden nel 1978, valuta la sensibilità all'interferenza di un soggetto. Successivamente sono state pubblicate validazioni e versioni semplificate (Venturini et al., 1983; Barbarotto et al., 1998 e Caffarra et al., 2002). Nella versione classica, il test è diviso in tre parti: lettura, denominazione e test vero e proprio. Nella prima parte, al soggetto è chiesto di leggere alcuni colori (rosso, verde e blu) letti in inchiostro nero; nella seconda parte, al soggetto è chiesto di denominare una serie di pallini colorati di rosso, verde e blu; infine, l'ultima parte, il test vero e proprio, al soggetto è chiesto di denominare il colore dell'inchiostro con cui sono scritte alcune parole dominanti colori. Molto importante è il tempo che il soggetto impiega per disancorarsi dall'informazione saliente, ma irrilevante per il compito (di tipo verbale) a favore di un aspetto meno ovvio (il colore dell'inchiostro): in questo consiste l'effetto interferenza. Il punteggio è calcolato in base al numero di errori e al tempo necessario per completare il test.

Matrici Attenzionali (Spinnler and Tognoni, 1987)

Si tratta di un test di attenzione selettiva simile a quelli di *barrage* (Albert, 1973). Al soggetto vengono presentate tre matrici contenenti 13 righe di numeri e viene chiesto di barrarne solamente alcuni ignorandone il resto. Il tempo massimo per ogni matrice è di 45 secondi. Viene valutato il numero di risposte corrette (range 0-60) che forma il punteggio finale. Eventuali falsi allarme od omissioni possono essere apprezzati in modo qualitativo.

Street's Completion Test (Street, 1931)

Si tratta di un test di organizzazione visuo-percettiva. Valuta se il soggetto è in grado di integrare i frammenti della figura data in un unico percetto dotato di senso ("fenomeno della chiusura" secondo la teoria della Gestalt). Le figure derivano da una versione del test del 1931. Il test è contenuto nel manuale di Spinnler e Tognoni e contiene 17 figure che il soggetto può osservare per un tempo massimo pari a 30 secondi.

Aprassia Costruttiva (Spinnler and Tognoni, 1987)

Nel test si valuta la capacità di copia di 7 modelli geometrici bi/tridimensionali. Le figure provengono da quelle utilizzate nel test di Arrigoni e De Renzi (1964). Il range del punteggio per ciascuna riproduzione varia da 0 a 2 a seconda della fedeltà della rappresentazione grafica.

Boston Naming Test (Kaplan et al., 1983)

Il *Boston Naming Test* (BNT) (Kaplan et al., 1983; 2001; Goodglass et al., 2001) è un test di denominazione su stimolo visivo. Ai pazienti con difficoltà percettive possono essere forniti indizi semantici e categoriali, mentre ai pazienti con difficoltà di richiamo possono essere dati *cue* fonemici. Il test contiene 60 disegni che il soggetto può osservare per massimo 20 secondi prima di denominarli. Il punteggio è dato dal numero massimo di item denominati, con un cut-off pari a 43. Il test si propone come supplemento della più ampia batteria *Boston Diagnostic Aphasia Examination* (BDAE) (Goodglass e Kaplan, 1972; 1983; Goodglass et al., 2000).

Test di Fluenza per Categoria (Spinnler and Tognoni, 1978)

Questo test fa spesso parte della valutazione della afasia, in batterie più ampie come la *Multilingual Aphasia Examination* (Benton, 1976; Benton and Hamsher, 1983; Benton et al. 2000) o nel *Boston Diagnostic Aphasia Examination* (Goodglass and Kaplan, 1972; 1983; Goodglass et al., 2000). Il test misura la capacità del soggetto di effettuare una rapida ricerca di parole nel proprio lessico verbale (compito di accesso al lessico semantico) secondo una logica inusuale: quella categoriale. Al soggetto sono dati 2 minuti per ognuna delle 4 categorie semantiche.

Frontal Assessment Battery (Dubois e Litvan, 2000)

Il *Frontal Assessment Battery* (FAB) (Dubois e Litvan, 2000; Slachevsky e Dubois, 2004) è un test di screening per la valutazione delle capacità esecutive del soggetto. E' composto da 6 *subtest* (similitudini, fluenza lessicale, serie motorie, istruzioni contrastanti, go/no-go, comportamento di prensione) che valutano le diverse capacità esecutive (rispettivamente concettualizzazione, flessibilità mentale, programmazione, sensibilità all'interferenza, controllo dell'inibizione e autonomia ambientale). Ogni *subtest* ha un punteggio massimo di 3. Il test ha una buona correlazione con la Mattis DemenzaRating Scale ($\rho = 0.82$, p

< 0.01) e con il numero di criteri ($\rho = 0.77$, $p < 0.01$) e di errori di perseverazione ($\rho = 0.68$, $p < 0.01$) del Wisconsin Card Sorting Test. La versione italiana è stata tarata da Apollonio et al. (2005) utilizzando un campione normativo di 364 soggetti sani. Una taratura parallela è stata pubblicata da Lavarone et al. (2004).

Brixton Spatial Anticipation Test (Burgess and Shallice, 1997)

Il *Brixton Spatial Anticipation Test*, costruito da Burgess e Shallice nel 1997 come parte del *Hayling e Brixton Test*, consiste in un compito di sequenziamento visuo-spaziale. Misura la capacità di individuare le regole di sequenziamento degli stimoli ed è utilizzato per valutare la flessibilità mentale del soggetto. Il campione normativo è composto da 77 soggetti con patologie cerebrali del lobo frontale e 121 soggetti controllo, con un range di età compreso tra i 18 e gli 80 anni. L'affidabilità split-half risulta pari al .62 ($p < 0.001$); mentre quella test-retest al .71 ($p < 0.001$). Anche per quanto riguarda la validità discriminante, sia Apollonio et al. (2005) che Dubois et al. (2000) riportano dati soddisfacenti. Il *Brixton test*, nel presente studio, è stato utilizzato in alternativa al *Wisconsin Card Sorting Test*, come strumento per la valutazione della resistenza alla perseverazione.

Towers of London (Shallice, 1982)

Il test è stato originariamente sviluppato da Shallice nel 1982 e successivamente perfezionato da Culbertson e Zillmer nel 2001 (*Tower of London Drexel University*). Si tratta di uno strumento utile a valutare le capacità esecutive di pianificazione. Infatti, il soggetto ha di fronte a sé una serie di prove di diversa difficoltà a seconda delle mosse che si rendono necessarie per risolvere il compito. Al soggetto viene dunque chiesto di formulare una strategia cognitiva, identificare le mosse intermedie da seguire durante la strategia e trasformarle in una sequenza motoria e inoltre mantenere il piano generale e i *subgoals* in *working memory*. La teoria che fa da sfondo al test si rifà al *Supervisory Attentional System* (SAS) un sistema impegnato nel dirigere il focus attentivo del soggetto e quindi capace di trasferire l'attenzione dal piano generale ai vari sotto-obiettivi. Vengono calcolati vari punteggi (*Move Score*, *Initiation Time*, *Execution Time*, *Total Motor Execution Time* e *Violation*) convertiti successivamente in percentile e in punteggi standardizzati. I punteggi *Total Move* misurano il livello o la qualità della capacità di pianificazione del soggetto, comprendendo altresì abilità quali la capacità di spostamento

del focus attentivo, la capacità di inibizione, la memoria di lavoro e la flessibilità mentale. Il punteggio *Total Initiation Time* valuta il tempo necessario per la costruzione di un piano iniziale e la impulsività del soggetto. Il punteggio *Total Motor Execution Time* misura invece la velocità con cui i piani esecutivi sono messi in atto. Infine, il punteggio *Total Time* è una misura della generale velocità di *problem solving*. Il punteggio *Total Time Violation* è una misurazione della capacità di pianificare ed eseguire la risoluzione di un problema in un tempo dato (dunque una misura dell'efficienza del processo del *planning*), mentre il *Total Rule Violation* misura la capacità di eseguire il compito senza violare le regole date. Il campione normativo del test è composto da 974 soggetti controllo ugualmente distribuiti tra i sessi e con un range di età pari a 7-77 anni e una popolazione clinica di bambini ADHD.

Hoehn and Yahr Scale (Hoehn M, Yahr M, 1967)

Tramite la scala H&Y è possibile descrivere la progressione dei sintomi della MP. La versione originale è stata pubblicata in *Neurology* da Melvin Yahr e Margaret Hoehn, e offriva la possibilità di posizionare il paziente in stadi compresi dall'1 al 5. La versione modificata attualmente in uso prevede anche uno stadio 1,5 e 2,5.

Unified Parkinson's Disease rating scale (MDS)

La nuova versione dell'UPDRS, promossa dalla Movement Disorder Society (MDS) è stata sviluppata a seguito dell'analisi critica formulata dalla *Task-Force* per le Scale di valutazione del morbo di Parkinson (MDS, 2003). La MDS-UPDRS consta di Quattro parti: Parte I (esperienze non-motorie della vita quotidiana), Parte II (esperienze motorie della vita quotidiana), Parte III (valutazione motoria) e Parte IV (complicanze motorie).

39-item PD Questionnaire (Peto, 1998)

Si tratta di un questionario appositamente costruito per valutare la qualità di vita dei soggetti con MP. Vengono valutate le seguenti dimensioni: mobilità, benessere emotivo, stigma, supporto sociale, deficit cognitivi, comunicazione, comfort fisico. Il punteggio di ogni dimensione viene trasferito su una scala che va da 0 (assenza di problemi) a 100 (massimo livello di problemi).

Brief Intelligence Test (Sartori, 1997)

Il TIB, test di intelligenza breve, si basa sulla correlazione tra intelligenza generale e abilità di lettura. Esso consiste in una rapida prova di lettura di 54 parole ad accentazione irregolare/regolare, la cui lettura permette di stimare il QI nei soggetti normali. Il TIB è indicato per studiare e stimare con una certa accuratezza, in associazione alle variabili demografiche, il QI di un soggetto, dato che non è stata trovata una differenza statisticamente significativa tra le medie dei punteggi stimati attraverso il TIB e quelli ottenuti dalla WAIS. Il test si basa sull'assunzione che l'abilità di lettura (di parole a pronuncia irregolare), è resistente a varie forme di deterioramento di origine neurologica e può essere utilizzato per misurare il livello intellettivo premorbo nella demenza.

Geriatric Depression Scale (Yesavage, 2000)

Si tratta di un questionario a risposta dicotomica "sì/no" con domande molto semplici utili all'utilizzo anche con soggetti cognitivamente offesi. Il punteggio totale deriva dalla somma del punteggio ottenuto ad ognuna delle 30 domande (range 0-1). Un punteggio da 0 a 9 equivale ad un soggetto non depresso, da 10 a 19 mediamente depresso e da 20 a 30 gravemente depresso. Ovviamente, lo strumento non permette da solo la diagnosi di disturbo depressivo, ma deve essere utilizzato insieme ad altri dati.

Neuropsychiatric Inventory (Cummings, 1994)

Si tratta di un questionario di screening completo di tutti i principali sintomi neuropsichiatrici. Per ognuno, viene riportato, se presente, frequenza e severità del disturbo, insieme allo stress causato dal sintomo al caregiver. Il questionario viene infatti somministrato a quest'ultimo.

6.2.3 Analisi statistiche

Come precedentemente descritto, il lavoro sperimentale è articolato in tre fasi e si basa su un'analisi descrittiva ed inferenziale del campione.

I primi due *step* consistono in confronti tra due gruppi indipendenti. In particolare, sono stati effettuati: gruppo di controllo vs gruppo ARD, gruppo di controllo vs gruppo TD e gruppo ARD vs gruppo TD. Per tale scopo è stato applicato il test non parametrico di

Mann-Whitney con un livello di significatività fissato a $p < .05$.

Successivamente, per rilevare la presenza di differenze significative nelle prestazioni effettuate da ciascuno dei due campioni sperimentali (gruppo ARD e gruppo TD) è stato applicato il test di Wilcoxon non parametrico per campioni appaiati. Questa metodica statistica ha permesso di effettuare un'analisi all'interno del gruppo (*within*) con la quale è stato possibile definire il profilo cognitivo di ciascuno dei due sottotipi. Anche in questo caso il livello di significatività è stato fissato a $p < .05$.

Le analisi statistiche sono state svolte utilizzando il software IBM SPSS 20.

Per l'analisi descrittiva e per il test non parametrico di Mann-Whitney, sono stati confrontati i punteggi ottenuti ai diversi test somministrati, la maggior parte dei quali è espressa in Punteggi Equivalenti (PE). Questi, sono punteggi di ispirazione inferenziale articolati in 5 gradazioni (Capitani & Laiacina, 1997; Bianchi & Dai Prà, 2008) secondo il seguente criterio:

- 4 = performance normale;
- 3 = performance tra M e -1 SD;
- 2 = performance tra -1 SD e area borderline;
- 1 = area borderline;
- 0 = performance patologica.

I test che utilizzano tali punteggi sono: "Span di Cifre", "Apprendimento di Coppie di Parole", "Breve Racconto", "Span di Corsi", "Apprendimento sovra-span di Corsi", "Stroop Color Word Interference Test", "Matrici Attenzionali", "Street's Completion Test", "Test di Aprassia Costruttiva", "Test di Fluenza Verbale per categorie semantiche" e "Frontal Assessment Battery". Per trasformare i punteggi grezzi in PE è stato utilizzato il Manuale di Spinnler e Tognoni (1987).

Non essendo disponibili i PE per i *subtest* del Rivermead Behavioural Memory Test, sono stati utilizzati i Punteggi di profilo standardizzati scomponibili in tre gruppi (range: 0-2):

- 0 = performance anormale;
- 1 = performance nell'area borderline;
- 2 = performance nella media o superiore.

Nel caso del test delle Torri di Londra sono stati utilizzati i percentili, così come previsto dallo scoring del Manuale di Culbertson e Zimmler (2001). Mentre per quanto riguarda il Brixton Test e il Boston Naming Test sono stati utilizzati i rispettivi punteggi grezzi.

Infine, per il MODA è stato utilizzato il punteggio corretto per età e scolarità.

Visti gli importanti effetti della farmacoterapia sulla cognizione, nel confronto tra il gruppo ARD e il gruppo TD si è cercato di tenere sotto controllo il trattamento dopaminergico effettuato dai soggetti. A tal fine, per ciascun paziente, è stato effettuato il calcolo del *Levodopa Equivalent Dose* (LED) secondo le linee guida fornite da Tomlinson e colleghi e pubblicate su *Movement Disorders* (Tomlinson, Stowe et al. 2010).

L'analisi *within groups* consiste nel confronto tra punteggi di test diversi all'interno dello stesso campione. Durante tali confronti le variabili prese in considerazione devono essere espresse su di una stessa scala di misura.

Al fine di rendere comparabili le performance ai reattivi che presentano punteggi diversi sono stati utilizzati i punteggi clusterizzati come spiegato in seguito.

Quando necessario sono state apportate delle trasformazioni a partire dai PE:

- 4 -> 2 (performance ampiamente sufficiente);
- 3-1 -> 1 (performance sufficiente);
- 0 -> 0 (performance insufficiente).

Per comparare i risultati del Boston Naming Test con il test di Fluenza Verbale per Categorie Semantiche, è stata eseguita la seguente clusterizzazione:

- 60-40= 2 (performance normale);
- 39-30= 1 (borderline);
- $\leq 29=0$ performance anormale.

Per quanto riguarda il Brixton Test, i punteggi sono stati divisi in 3 cluster come segue:

- $< \text{cutoff} = 2$ (performance normale);
- $= \text{cutoff} = 1$ (borderline);
- $> \text{cutoff} = 0$ (performance anormale).

Per analizzare la performance nel test ToL i punteggi sono stati clusterizzati nel seguente modo:

- 0: punteggi inferiori al 24° percentile;

- 1: punteggi compresi tra il 25°-50° percentile;
- 2 : punteggi oltre il 51° percentile.

Una divisione diversa è stata effettuata per il punteggio del *Total Initiation Time*. Questo infatti presenta delle caratteristiche diverse rispetto agli altri punteggi, in quanto permette di ricavare informazioni sia su soggetti particolarmente impulsivi sia su soggetti spiccatamente lenti. Mentre nei restanti punteggi delle ToL vengono considerate come performance deficitarie quelle che si collocano nel primo quartile, in questo indice risultano deficitarie sia le prestazioni che si collocano nel primo che nell'ultimo quartile. La suddivisione è stata effettuata come segue:

- 0: punteggi inferiori al 24° percentile o maggiori del 75° percentile;
- 1: punteggi compresi tra il 25°-50° percentile;
- 2 : punteggi compresi tra il 51°-74° percentile.

6.3 Risultati

6.3.1 Gruppo di controllo vs Gruppo ARD

L'analisi inferenziale condotta tramite il test non parametrico di Mann-Whitney sul campione di controllo e sul gruppo ARD ha evidenziato quanto segue.

In primis è importante notare l'assenza di differenze significative per quanto concerne l'età e la scolarità nei due gruppi in esame. Oltre a queste due variabili, anche il punteggio totale del MODA mostra una distribuzione comparabile nelle due popolazioni ($p=n.s.$).

Per quanto riguarda il dominio mnesico, sono state evidenziate differenze significative in alcuni confronti. I soggetti appartenenti al gruppo ARD sembrano andare significativamente peggio ($p<.05$) nel test del Breve Racconto e nell'Apprendimento Suvra-Span di Corsi rispetto al gruppo di controllo. A conferma di tali evidenze, risultano significative ($p<.05$) anche le differenze tra le performance dei due gruppi nelle prove di memoria logica (immediata e differita) del RBMT. Anche in questo caso il campione di soggetti affetti da MP mostra prestazioni peggiori.

Non sono state individuate differenze significative ($p=n.s.$) né nei test che valutano i sistemi schiavo della memoria di lavoro (Span di Cifre e Span di Corsi), né nel test di Apprendimento di Coppie di Parole.

Oltre a quanto già detto, il confronto dei risultati ai *subtest* della batteria di memoria ecologica (RBMT) non ha evidenziato nessuna differenza statisticamente significativa eccetto che per la prova Appuntamento, peggiore nel gruppo ARD ($p<.05$).

Nel test Matrici Attentive la comparazione tra i due gruppi non ha fornito differenze significative. Risultati diversi sono stati invece evidenziati nel test di Stroop. I soggetti ARD hanno dei risultati significativamente peggiori del gruppo di controllo nel punteggio che riguarda l'effetto Interferenza Errori ($p<.05$), ma non in quello che concerne l'effetto Interferenza Tempo.

Nel test Aprassia Costruttiva e nella prova che valuta le abilità visuo-gnosiche (Street Test) non sono state evidenziate differenze significative tra le due popolazioni ($p=n.s.$).

Per quanto riguarda il dominio linguistico sono risultate differenze significative nel Boston Naming Test ($p<.05$), ma non nel test di Fluenza Verbale per Categorie Semantiche. Le prestazioni peggiori sono state riscontrate nel gruppo affetto da MP.

Infine, per quanto riguarda il dominio esecutivo, le analisi mostrano performance significativamente peggiori, a sfavore dei soggetti ARD, nel punteggio globale del FAB e in alcuni *subtest* che lo compongono (Similitudini, Istruzioni Contrastanti, Go/No-Go), così come nel Brixton Test e nei punteggi Total Move ed Initiation Time delle ToL.

6.3.2 Gruppo di Controllo vs Gruppo TD

Rispetto al confronto affrontato precedentemente, la comparazione tra soggetti di controllo e soggetti TD ha messo in luce un numero minore di differenze significative.

Anche in questo caso l'età, la scolarità e il punteggio totale al test di screening neurocognitivo (MODA) non mostrano distribuzioni statisticamente diverse nei due gruppi. Lo stesso può essere affermato anche per le scale che valutano le autonomie (ADL e IADL) ($p=n.s.$).

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata nei reattivi che valutano il dominio mnesico ($p=n.s.$). Per quanto concerne le abilità attentive, l'unico confronto che ha permesso di rifiutare l'ipotesi nulla è stato quello che riguardava l'effetto Interferenza Errori dello Stroop Test ($p<.05$), significativamente maggiore nel gruppo TD.

Altre differenze statisticamente significative sono emerse nel compito Go/No-Go del test di screening fronto-esecutivo (FAB), nel Brixton Test e nell'indice Initiation Time delle ToL ($p < .05$). Tali confronti risultavano sempre a sfavore dei soggetti TD.

Le analisi effettuate sui punteggi ai restanti reattivi neuropsicologici non hanno evidenziato alcuna differenza significativa tra il gruppo di controllo e il gruppo TD.

6.3.3 Gruppo *ARD* vs Gruppo *TD*

Per quanto riguarda l'età, la scolarità, la durata e lo stadio di avanzamento della malattia (H&Y), il trattamento dopaminergico, il punteggio totale del MODA, le ADL e le IADL il gruppo ARD e il gruppo TD non mostrano differenze statisticamente significative ($p = n.s.$).

Risultati analoghi sono stati ottenuti dai confronti effettuati su tutti i reattivi di memoria. L'Effetto Personale Nascosto è l'unica prova di natura mnemonica in cui sono state rilevate delle differenze ($p < .05$). In questo *subtest* infatti, i soggetti ARD hanno prestazioni significativamente peggiori rispetto ai soggetti appartenenti all'altro gruppo sperimentale.

Il medesimo pattern prestazionale è stato evidenziato nelle Matrici Attentive e nella Fluenza Verbale per Categorie Semantiche ($p < .05$).

L'analisi delle prestazioni alle restanti prove non ha messo in luce alcuna differenza statisticamente significativa ($p = n.s.$).

Il confronto tra il gruppo ARD e il gruppo TD ha permesso di comparare i risultati del *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) e della *Geriatric Depression Scale* (GDS), scale somministrate soltanto ai pazienti affetti da MP. Considerando questi strumenti, l'unica differenza statisticamente significativa è stata rilevata negli indici di frequenza e di severità dell'irritabilità nel NPI ($p < .05$). I soggetti TD mostrano una maggiore irritabilità.

6.3.4 Statistiche sul campione *ARD*

Il test non parametrico di Wilcoxon è stato utilizzato per indagare la presenza di differenze significative tra le prestazioni del singolo gruppo ai differenti reattivi somministrati. Questi risultati, associati ai dati provenienti dalle analisi descrittive, hanno permesso di mettere in luce uno specifico profilo di funzionamento cognitivo.

In linea con i criteri di esclusione che prevedono l'assenza di demenza associata a MP, il punteggio medio totale al MODA colloca i soggetti nell'area di normalità psicometrica

(91,8±5,04). Come atteso, la media della sezione Orientamenti del test di *screening* in questione risulta molto alta (34,09±1,08), in modo analogo, anche la media delle Autonomie risulta elevata (14,4±0,83). Quest'ultimo dato viene inoltre confermato dalla valutazione delle ADL/IADL (0,99±0,06/0,90±0,21).

Prendendo in considerazione il dominio mnesico, l'analisi inferenziale mostra una differenza statisticamente significativa tra le prestazioni al test Span di Cifre e al test Breve Racconto. Il confronto tra lo Span di Corsi e l'Apprendimento Suvra-Span di Corsi mostra lo stesso risultato. In entrambi i casi le performance sono significativamente peggiori nelle prove di memoria a lungo termine ($p < .05$).

Lo Span di Cifre e lo Span di Corsi non mostrano differenze statisticamente significative, infatti in entrambi i reattivi il 26,7% del campione ottiene un PE minore o uguale a 2, mentre la maggioranza ottiene un PE pari a 4 (rispettivamente 60% e 66,7%).

Il confronto tra l'Apprendimento Suvra-Span di Corsi e il Breve Racconto non risulta significativo, tuttavia sono presenti delle differenze per quanto riguarda le frequenze dei PE. Nella prova di memoria spaziale il 26,7% dei soggetti, contro il 13,3% nella prova verbale, ottiene un PE di 0. Al contrario, un PE pari a 4 viene ottenuto soltanto dal 13,3% dei soggetti nella prova spaziale contro il 20% nel test del Breve Racconto.

Andamenti simili possono essere osservati nel confronto tra Apprendimento Suvra-Span di Corsi e Apprendimento di Coppie di Parole. In questo caso è presente una tendenza verso la significatività e mentre soltanto il 13,3% del campione ottiene un PE di 4 alla prova spaziale, ben il 40% ottiene il medesimo punteggio nella prova di apprendimento associativo verbale.

Continuando la discussione dei risultati per quanto concerne l'esame della memoria, ci sono *subtest* del RBMT ai quali i soggetti ottengono un Punteggio di Profilo Standardizzato uguale a 2 con maggiore frequenza di un Punteggio di Profilo Standardizzato uguale a 0. Queste prove sono: Riconoscimento di Figure (53,5% vs 40%), Percorso Richiamo Immediato (66,7% vs 26,7%), Riconoscimento di Volti (60% vs 6,7%), Orientamento (60% vs 20%), Data (66,7% vs 26,7%), Percorso Richiamo Differito (60% vs 26,7%), Messaggio Richiamo Immediato e Differito (60% vs 33,3%).

Le frequenze si invertono nei seguenti *subtest*: Appuntamento (13,3% vs 33,3%), Breve Racconto Richiamo Differito (33,3% vs 46,7%), Nome e Cognome (13,3% vs 80%) e nella prova dell'Effetto Personale Nascosto (20% vs 46,7%).

All'interno del dominio attentivo, nelle Matrici Attenzionali la frequenza maggiore è ottenuta dai soggetti che realizzano un PE=2 (46,7%). Mentre nessuno dei soggetti ottiene un PE pari a 0 nella prova di attenzione selettiva, il 40% del campione realizza una performance patologica (PE=0) nel test di Stroop, sia nel punteggio Interferenza/Tempo, sia nel punteggio Interferenza/Errori. Difatti è emersa una differenza significativa tra le Matrici Attenzionali e il punteggio Interferenza/Errori dello Stroop Test, ovviamente a sfavore del secondo ($p<.05$). Le statistiche non mostrano una differenza statisticamente significativa tra i punteggi dei soggetti nelle Matrici Attenzionali e nell'Interferenza/tempo dello Stroop Test ($p=n.s.$).

All'interno del dominio linguistico, nel Test di Fluenza Verbale per Categorie Semantiche, il 46,7% dei soggetti ottiene un PE=4, lo 0% un PE=0. La media dei punteggi ottenuti al Boston Naming Test, $40,73\pm 11,29$, colloca i soggetti di poco sopra il *cut-off* di 40. Ad ogni modo, la differenza tra i due test non risulta significativa ($p=n.s.$).

Nel test dell'Aprassia Costruttiva si ottiene la percentuale massima di soggetti che hanno ottenuto un PE=4 (73,3%), mentre solo il 6,7% del campione ottiene un PE compreso tra 0 e 1.

Anche i risultati dello Street Test mostrano delle frequenze simili, l'80% del gruppo ottiene un PE compreso tra 3 e 4, mentre il 20% compreso tra 1 e 2. Nessun soggetto ottiene un PE=0.

Infine, il dominio esecutivo. Nella Batteria Rapida di Efficienza Frontale (FAB), test di screening comunemente utilizzato per valutare gli aspetti fronto-esecutivi del funzionamento cognitivo, la maggioranza del campione ottiene un punteggio patologico (46,7%), mentre solo il 6,7% ottiene un PE=4. Nel test delle ToL la maggioranza dei soggetti si pone al di sotto del 25° percentile sia per il punteggio ottenuto al Move Score (53,3%), sia per il punteggio ottenuto al Total Time (86,7%). Nell'Initiation Time la maggioranza dei soggetti (66,7%) si pone sopra il 75° percentile.

Il punteggio medio del campione al Brixton Test è di $26,47\pm 8,1$, punteggio considerabile come leggermente al di sotto del *cut-off*. Considerando le frequenze invece, il 33,3% dei soggetti ottiene un punteggio che si colloca al di sopra del *cut-off*.

La comparazione tra i risultati ottenuti dai soggetti ai reattivi che valutano aspetti del funzionamento esecutivo non ha evidenziato alcuna differenza significativa ($p=n.s.$).

6.3.5 Statistiche sul campione TD

Anche in questo caso il punteggio medio totale del MODA pone i soggetti nell'area di normalità psicometrica ($92,99 \pm 3,43$). I soggetti appartenenti al gruppo TD ottengono in media circa un punto in più rispetto al campione ARD, tuttavia, come abbiamo visto nel paragrafo 6.3.3, la differenza non risulta statisticamente significativa. Similmente al gruppo ARD, la media della sezione Orientamenti e delle Autonomie risulta elevata (rispettivamente $34,36 \pm 0,9$ e $14,89 \pm 0,33$). I dati sono in accordo con le statistiche delle ADL/IADL ($0,96 \pm 0,06/0,97 \pm 0,07$).

Per quanto riguarda il funzionamento mnesico, se prendiamo in considerazione la Batteria di Memoria, possiamo affermare che la frequenza più alta di soggetti che ottiene un PE=4 si ha nello Span di Cifre (70%). Nel medesimo reattivo, nessuno dei soggetti del campione ottiene un PE inferiore a 2. Anche nello Span di Corsi neanche un soggetto ottiene un punteggio francamente patologico, inoltre il 50% del campione ottiene un PE pari a 4.

Nell'Apprendimento di Coppie di Parole, nel Breve Racconto, così come nell'Apprendimento Suvra-Span di Corsi la maggioranza dei soggetti TD è collocabile nella metà superiore della curva normale. Infatti, un PE pari a 4 viene ottenuto rispettivamente dal 40%, 50% e 40% del campione.

L'analisi inferenziale non ha messo in luce alcuna differenza statisticamente significativa ($p=n.s.$). Risulta una sola tendenza verso la significatività nel confronto tra i test di memoria visuo-spaziale a breve e lungo termine, con prestazioni peggiori nell'Apprendimento Suvra-Span di Corsi.

Prendendo in esame la batteria ecologica di memoria comportamentale (RBMT) l'unico *subtest* al quali i soggetti ottengono un Punteggio di Profilo Standardizzato uguale a 0 con maggiore frequenza di un Punteggio di Profilo Standardizzato uguale a 2 è quello del Nome e Cognome (60% vs 40%).

All'interno del dominio attentivo, nelle Matrici Attenzionali la frequenza maggiore è ottenuta dai soggetti che realizzano un PE=3 (50%). Mentre nel punteggio Interferenza/Tempo dello Stroop Test il 60% del gruppo ottiene un PE pari a 4 e lo 0% un punteggio patologico, nel punteggio Interferenza/Errori i rapporti si invertono, solo il 10% ottiene un PE=4 e il 20% ottiene un PE=0. Le analisi inferenziali hanno evidenziato una tendenza verso la significatività nel confronto tra i punteggi delle Matrici Attenzionali e l'Interferenza/Errori dello Stroop Test ($p=n.s.$). Le statistiche non mostrano una differenza

statisticamente significativa tra i punteggi dei soggetti nelle Matrici Attenzionali e nell'Interferenza/tempo dello Stroop Test ($p=n.s.$).

Per quanto concerne il dominio linguistico, nel Test di Fluenza Verbale per Categorie Semantiche, il 90% dei soggetti ottiene un PE=4, lo 0% un PE=0. La media dei punteggi ottenuti al Boston Naming Test, $45,9 \pm 8,44$, colloca i soggetti al di sopra del *cut-off* di 40. La differenza tra i due test non risulta significativa ($p=n.s.$).

Come nel gruppo ARD, nel test dell'Aprassia Costruttiva si ottiene la percentuale massima di soggetti che hanno ottenuto un PE=4 (80%).

Anche i risultati dello Street Test mostrano delle frequenze simili, il 70% del gruppo ottiene un PE pari 4. Il PE minimo ottenuto da questo gruppo di soggetti è pari a 2 (10%).

Prendiamo adesso in esame il dominio esecutivo. Nel FAB il 33,3% del campione ottiene un punteggio patologico. Il *subtest* in cui il gruppo mostra performance peggiori è il Go/No-Go, il 22,2% ottiene un punteggio di 0. Nel test delle ToL la maggioranza dei soggetti si pone al di sotto del 25° percentile sia per il punteggio ottenuto al Move Score (40,0%), sia per il punteggio ottenuto al Total Time (80,0%). Nell'Initiation Time la maggioranza dei soggetti (70%) si pone sopra il 75° percentile.

Il punteggio medio del campione al Brixton Test è di $27,6 \pm 10,1$, considerando le frequenze, il 40% dei soggetti ottiene un punteggio che si colloca al di sopra del *cut-off*.

Il confronto tra i risultati ottenuti dal gruppo ai reattivi che valutano aspetti del funzionamento esecutivo non ha evidenziato alcuna differenza significativa ($p=n.s.$).

6.4 Discussione e Conclusioni

Il presente studio si propone di fornire un profilo neuropsicologico il più possibile completo dei sottotipi motori della MP.

Come precedentemente sottolineato, questa malattia si presenta infatti come una patologia estremamente eterogenea, che necessita come tale di essere definita in ogni sua articolazione e riconosciuta in ogni sua configurazione sintomatologica.

Nonostante la sottotipizzazione sia stata realizzata principalmente sulla base della sintomatologia motoria, sui tassi di progressione e sull'età di esordio, è noto come la discriminazione di tali entità possa avvenire anche prendendo in considerazione il funzionamento cognitivo. È ampiamente riconosciuto infatti, come ciascun sottotipo di malattia sia caratterizzato da uno quadro neurocognitivo specifico (Lewis, Foltynie et al. 2005; Reijnders, Ehrt et al. 2009; Tremblay, Achim et al. 2013; Herman, Weiss et al. 2015).

Malgrado la loro rilevanza clinica, in letteratura gli aspetti cognitivi dei fenotipi di MP non sono stati analizzati in modo approfondito. Al fine di definire le caratteristiche dei diversi sottotipi, gran parte degli studi si sono limitati all'utilizzo di una valutazione di durata e sensibilità ridotta (test di *screening*) (Reijnders, Ehrt et al. 2009; Liu, Feng et al. 2011; Tremblay, Achim et al. 2013; Herman, Weiss et al. 2015). Un quadro più completo del funzionamento cognitivo di questi pazienti potrebbe risultare invece di grande utilità nella pratica clinica quotidiana, migliorando le scelte terapeutiche e l'accuratezza prognostica.

Partendo da questa necessità, abbiamo utilizzato un'ampia batteria testologica al fine di fornire una descrizione accurata del profilo neurocognitivo dei due principali sottotipi motori. Sono stati effettuati sia confronti tra gruppi diversi (gruppo di controllo vs gruppo ARD; gruppo di controllo vs gruppo TD; gruppo ARD vs gruppo TD), sia confronti intragruppo che hanno permesso di indagare la presenza di differenze significative tra le prestazioni del singolo gruppo ai differenti reattivi somministrati.

Il gruppo di controllo, il gruppo ARD e il gruppo TD si mostrano sovrapponibili per quanto riguarda l'età, la scolarità e il punteggio totale al MODA ($p=n.s.$).

I due gruppi di soggetti affetti da MP risultano comparabili anche per la durata di malattia, lo stadio di avanzamento della stessa e la dose dopaminergica assunta quotidianamente ($p=n.s.$).

Il campione ARD costituito da 15 soggetti (60% maschi vs 40% femmine; Età: $72,33 \pm 9,82$; Scolarità: $7,13 \pm 3,02$; Durata media della MP: 28,6 mesi) rappresenta il gruppo con prestazioni generalmente più scadenti.

Nonostante il punteggio medio totale al MODA ($91,8 \pm 5,04$) collochi questo gruppo di soggetti nell'area di normalità psicometrica, una valutazione testale più approfondita ha evidenziato la presenza di specifiche difficoltà cognitive.

Prendendo in esame il dominio mnesico, l'analisi inferenziale ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo ARD e il gruppo di controllo nella prova del Breve Racconto e nell'Apprendimento Suvra-Span di Corsi ($p < .05$). Questi risultati sono in perfetto accordo con quanto mostrato dall'analisi intragruppo, la quale evidenzia prestazioni significativamente peggiori a questi reattivi quando confrontati rispettivamente con il test Span di Cifre e Span di Corsi ($p < .05$).

Tali evidenze suggeriscono un danneggiamento delle capacità di richiamo libero (*free recall*) in compiti che richiedono di elaborare una quantità di informazione che eccede il magazzino a breve termine. L'analisi delle frequenze mette in luce un indebolimento lievemente più intenso per l'elaborazione di materiale visuo-spaziale rispetto a quello di tipo verbale. Infatti, mentre nel Breve Racconto un PE=0 è ottenuto dal 13,3% dei soggetti ARD, nella prova visuo-spaziale viene ottenuto dal 26,7%. Le frequenze si invertono invece quando si considerano PE pari a 4, rispettivamente 20% nel primo test e 13,3% nel secondo.

L'ipotesi del deficit di richiamo libero in questi soggetti, è rafforzata dall'assenza di differenze statisticamente significative tra le prestazioni del gruppo ARD e quelle del gruppo di controllo al test dell'Apprendimento di Coppie di Parole ($p = n.s.$). Questo reattivo infatti è comunemente considerato come un compito di apprendimento associativo, nel quale il richiamo viene facilitato dalla presentazione della prima parola della coppia. La differenza tra i gruppi ai reattivi che richiedono un richiamo libero, ma non a quelle prove di richiamo facilitato rappresenta un potente indice a favore di un deficit selettivo del *free recall*.

Diversamente dalla memoria a lungo termine, i sistemi schiavo della memoria di lavoro risultano globalmente intatti. Infatti, per quanto riguarda l'esame della memoria a breve termine, il gruppo ARD non differisce dal gruppo di controllo ($p = n.s.$). È però doveroso tener presente che in questa analisi non sono state prese in considerazione le relazioni tra memoria e terapia dopaminergica. Infatti, secondo lo studio di Kehagia e collaboratori (Kehagia, Barker et al. 2010) e in accordo con le evidenze neuropatologiche discusse nel

paragrafo 2.3.3.3, il sistema schiavo visuo-spaziale della memoria di lavoro sembrerebbe beneficiare dal trattamento dopaminergico. È possibile che la valutazione dei soggetti “on” state abbia, almeno in parte, occultato la presenza di minime difficoltà nelle prove di memoria a breve termine visuo-spaziale. Diversi studi hanno dimostrato infatti come soggetti nelle prime fasi di MP non trattati farmacologicamente, mostrino deficit di memoria di lavoro principalmente a carico del sistema schiavo visuo-spaziale (Cools, Barker et al. 2001; Cools, Miyakawa et al. 2010).

Considerando i *subtest* del RBMT emergono altri risultati interessanti. Il confronto intergruppo con i soggetti di controllo ha evidenziato l'assenza di un precoce deterioramento del processo di riconoscimento. Infatti non risultano differenze statisticamente significative tra i due gruppi nelle prove di Riconoscimento di Volti e Riconoscimenti di Immagini ($p=n.s.$). Questi risultati sono in armonia con altri studi, i quali indicano che il riconoscimento, indipendentemente dal sottotipo motorio, risulta integro e preservato almeno fino alle fasi più avanzate della malattia (Owen, Beksinska et al. 1993; Tachibana 2013). Secondo lo studio di Owen e colleghi (1993) solo negli stadi 4 e 5 della scala H&Y sarebbe presente una differenza significativa rispetto ad altri gruppi costituiti da soggetti in stadi più precoci, in particolare nel riconoscimento spaziale. Considerato lo stadio di avanzamento medio della MP nel presente campione ($2\pm 0,56$), i risultati sono in congruenza con lo studio di Owen e collaboratori.

I soggetti appartenenti al gruppo ARD mostrano maggiori difficoltà nelle prove di memoria prospettica rispetto al gruppo di controllo. Infatti, da un lato le performance al subtest Appuntamento risultano significativamente peggiori nel campione ARD ($p<.05$), dall'altro lato è presente una tendenza verso la significatività anche nel confronto al subtest Effetto Personale Nascosto. Inoltre, l'indagine intragruppo non ha evidenziato una differenza significativa tra le due prove prospettiche nei soggetti ARD ($p=n.s.$).

Questi risultati mettono in luce un *impairment* nelle prove di memoria prospettica di tipo *event-based*. L'abilità di eseguire correttamente tali reattivi è sottesa sia da processi di natura mnesica sia da quelli di natura esecutiva. È probabile che le scarse prestazioni a queste prove riflettano un danneggiamento prevalentemente a carico delle funzioni esecutive e dei circuiti che interessano le aree corticali prefrontali dorso-laterali. Secondo Foster e collaboratori infatti, i deficit di memoria prospettica presenti nei soggetti affetti da MP, sarebbero dovuti ad un discontrollo esecutivo nel monitoraggio e nello spostamento attenzionale (Foster, McDaniel et al. 2009).

Nonostante sia molto vasta la letteratura che indaga i rapporti tra memoria prospettica e MP (Foster, McDaniel et al. 2009; Pagni and Frosini 2011; Raskin, Woods et al. 2011), ad oggi, non sembrano essere presenti studi che analizzano questo aspetto nei sottotipi motori della malattia. Il presente studio potrebbe fornire infatti delle prime evidenze per i lavori avvenire.

Per quanto concerne le altre abilità strumentali valutate, non emergono differenze statisticamente significative tra il gruppo ARD e il gruppo di controllo né nel test di abilità visuo-spaziale, né nel test per la valutazione delle gnosie visive.

Questi dati contraddicono in parte alcuni lavori che evidenziano deficit nelle abilità visuo-spaziali dei soggetti non-tremorigeni (Huber, Christy et al. 1991; Herman, Weiss et al. 2015). Tuttavia se prendiamo in esame questi studi risulta evidente l'eterogeneità dei campioni e dei criteri di classificazione. Ad esempio nel lavoro di Herman e collaboratori (2015) sono stati reclutati soggetti con uno stadio di avanzamento della malattia compreso tra il primo e il quarto della scala H&Y, inoltre questo studio comparava soggetti TD con soggetti PIGD. È quindi probabile che il diverso stadio di avanzamento della malattia, la diversa classificazione adottata, così come la ridotta numerosità campionaria del presente studio possano spiegare tali contraddizioni. Senza dubbio saranno necessari altri lavori al fine di definire con maggiore accuratezza il rapporto tra il sottotipo ARD e le abilità visuo-spaziali.

Nonostante alcune differenze campionarie, il presente lavoro sperimentale risulta, almeno in parte, in accordo con il lavoro di Herman e collaboratori (2015). Infatti, così come accade nello studio citato, è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa tra il gruppo ARD e il gruppo di controllo nella prova di denominazione lessicale ($p < .05$). Diversamente, la capacità di recupero verbale sotto logica inusuale non presenta differenze significative tra il campione ARD e quello sperimentale.

Passando al dominio attentivo, risulta ben chiaro l'*impairment* nel contrasto attivo dell'interferenza nei soggetti ARD, capacità che si mostra inoltre significativamente inferiore se comparata con quella di attenzione selettiva ($p < .05$).

Nei soggetti ARD le capacità esecutive risultano essere quelle più intensamente affette. Nell' test di *screening* del funzionamento esecutivo la maggioranza dei soggetti del campione ARD ottiene un PE=0 (46,7%), mentre solo il 6,7% si colloca nella metà destra della curva normale. Al confronto con il gruppo di controllo, questi soggetti mostrano infatti delle prestazioni significativamente peggiori al punteggio totale del FAB ($p < .05$).

Il profilo fronto-esecutivo dei soggetti ARD risulta deficitario sia nei domini cingolati-anteriore che in quelli dorso-laterali. Infatti, rispetto al gruppo di controllo, sono presenti performance significativamente peggiori sia nei *subtest* del FAB che valutano la sensibilità all'interferenza e il controllo inibitorio, sia nel Brixton Test e nelle ToL.

Il deficit a carico del processo di *planning* evidenziato dal presente studio è congruente con quanto riportato da Lewis e collaboratori per questa popolazione di soggetti (Lewis, Foltynie et al. 2005).

Il gruppo TD è costituito da 10 pazienti (70% maschi vs 30% femmine; Età: $73 \pm 7,7$; Scolarità: $6,8 \pm 2,94$; Durata media della MP: 37,4 mesi). Come nel caso del gruppo ARD, il punteggio totale medio al MODA ($92,99 \pm 3,42$) colloca i soggetti di questo campione nell'area di normalità psicometrica.

Diversamente da molti studi (Lewis, Foltynie et al. 2005; Reijnders, Ehrt et al. 2009; van Rooden, Heiser et al. 2010; Liu, Feng et al. 2011), il presente ha evidenziato l'esistenza di deficit cognitivi anche nel sottotipo TD. Nonostante l'esiguità del numero campionario, l'ampia batteria testologica somministrata a questi pazienti ha permesso di esplorare funzioni cognitive non valutate negli studi sopracitati.

All'interno del dominio mnesico non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra il gruppo TD e il gruppo di controllo ($p=n.s.$). In effetti, in tutte le prove della Batteria di Memoria la maggioranza del campione ottiene un $PE=4$ (Span di Cifre 70%; Span di Corsi 50%; Breve Racconto 50%; Apprendimento di Coppie di Parole 40%; Apprendimento Suvra-Span di Corsi 40%). Anche nei *subtest* dei RBMT le frequenze si mantengono più alte nei punteggi che indicano una performance nella media o superiore. L'unica eccezione si ha nella prova del Nome e Cognome, nella quale la maggioranza dei soggetti (60%) ottiene invece un punteggio anormale. Questi dati potrebbero suggerire la presenza di sfumate difficoltà prevalentemente a carico dei processi di codifica, tuttavia, tenendo conto dell'esigua numerosità campionaria sembrano essere ipotesi pressappoco sommarie.

Anche l'efficienza delle altre funzioni strumentali non sembra differire dal gruppo di controllo ($p=n.s.$).

Una differenza statisticamente significativa è invece emersa dal confronto delle prestazioni tra i due gruppi al test di Stroop ($p<.05$). Similmente al gruppo ARD, anche il campione TD mostra un controllo dell'interferenza attentiva significativamente peggiore rispetto ai soggetti di controllo.

Per quanto riguarda il dominio esecutivo, diversamente dal sottotipo motorio ARD, il gruppo TD non evidenzia performance significativamente diverse dal gruppo di controllo al punteggio totale del FAB ($p=n.s.$). Tuttavia, differisce da quest'ultimo nel *subtest* Go/No-Go e nella prova di flessibilità mentale (Brixton Test), dove ottiene punteggi significativamente inferiori ($p<.05$). Analogamente al gruppo ARD, i soggetti TD non riescono ad inibire una risposta predominante appresa precedentemente in favore di una risposta nuova. Ciò comporta prestazioni deficitarie nel Go/No-Go ed un elevato numero di perseverazioni nel Brixton Test.

I risultati del presente studio mettono in luce da un lato alcune caratteristiche comuni ai due profili cognitivi, dall'altro alcune differenze.

Sia i soggetti ARD, sia i soggetti TD presentano cali prestazionali nelle prove che valutano il controllo inibitorio, la sensibilità all'interferenza e la capacità di *set-shifting*.

Se consideriamo la flessibilità cognitiva come la capacità di frenare una risposta appresa o automatica e modificare lo schema comportamentale in base ad un feedback ricevuto appare evidente come entrambi i gruppi sperimentali presentino deficit a carico di questa abilità. Infatti, da questo punto di vista, il controllo inibitorio, la sensibilità all'interferenza e la capacità di *set-shifting* sarebbero forme progressivamente più complesse di flessibilità. Mentre il controllo inibitorio valutato attraverso il *subtest* Go/No-Go richiede al soggetto la capacità di inibire una risposta conflittuale (“Quando io batto il dito una volta, lo batte anche lei una volta. Quando io batto il dito due volte, lei non lo batte”), il controllo dell'interferenza, valutato attraverso il test di Stroop, richiede uno sforzo maggiore, ovvero la capacità di inibire una risposta predominante (il comportamento di lettura in favore della denominazione del colore del inchiostro). Infine, il Brixton Test valuta una forma di flessibilità cognitiva ancora più complessa, la capacità di ragionamento astratto e di modificazione delle strategie cognitive al variare delle contingenze ambientali.

In tutti questi compiti, se pur ad un livello diverso di complessità, è necessario un equilibrio tra la capacità di attuare una manipolazione flessibile e un *updating* delle rappresentazioni mentali da un lato, e la capacità di mantenere stabili (*on-line*) le informazioni durante tutto il tempo necessario dall'altro. Tale equilibrio tra la flessibilità e la stabilità cognitiva è sotteso, a livello neuroanatomico, dall'attività sinergica e complementare dei recettori D1 e D2 prevalentemente a livello striatale (Cohen, Braver et al. 2002; Nakanishi, Hikida et al. 2014). Nella MP, le documentate alterazioni dei livelli dopaminergici a carico dello striato potrebbero spiegare la presenza di tali risultati (vedi

paragrafo 2.3.3). È probabile che la deplezione del circuito fronto-striatale associativo e l'overdose dopaminergica a carico dei circuiti ventrali fronto-striatali (circuito limbico) possa aver determinato l'aumento della frequenza di risposte perseverative e un minor controllo inibitorio dell'interferenza. Queste ipotesi in effetti sono in accordo con studi che evidenziano performance deficitarie in compiti di *set-shifting* e *reversal learning* in soggetti affetti da MP sotto trattamento farmacologico (Torta, Castelli et al. 2009; Jahanshahi, Wilkinson et al. 2010).

Il presente studio evidenzia dunque un *impairment* a carico dei processi di flessibilità cognitiva sia nei soggetti ARD, sia nei soggetti TD. Nei test in questione è emersa una differenza statisticamente significativa nel confronto tra i gruppi sperimentali e il controllo, ma non nel confronto tra il campione ARD e il campione TD (fig.18). Questi dati, in linea con numerosi studi sulla MP (Cools, Barker et al. 2001; Monchi, Petrides et al. 2004; McKinlay, Grace et al. 2010), suggerirebbero che tali deficit siano caratteristiche di tutta la popolazione di soggetti affetti dalla malattia e non specifici di un particolare sottotipo motorio. Ad ogni modo, saranno indispensabili approfondimenti futuri per capire quanto questi deficit siano di natura iatrogena e quanto siano dovuti alla fisiopatologia propria della MP.

Test	Controlli vs ARD	Controlli vs TD	ARD vs TD
Go/No-Go	,000*	,003*	,665
Stroop	,005*	,014*	,439
Interferenza/Errori			
Brixton Test	,037*	,022*	,849

Figura 18; Risultati del test non parametrico di Mann-Whitney. *:confronto significativo, $p < .05$.

Oltre alla presenza di caratteristiche comuni, i profili neurocognitivi del gruppo ARD e del gruppo TD presentano importanti differenze. Una di queste è rappresentata dal deficit, nei soggetti ARD, del richiamo libero di informazioni precedentemente apprese.

In letteratura, sono presenti studi che evidenziano un *impairment* di richiamo libero già dalle prime fasi di malattia (Dujardin and Laurent 2003; Ellfolk, Huurinainen et al. 2012), tuttavia nessuno di questi lavori ha tenuto in considerazione il fenotipo motorio. Il presente studio mette in luce difficoltà di *free recall*, indipendentemente dal tipo di materiale elaborato, nel gruppo ARD, ma non nel gruppo TD.

Il campione di soggetti appartenenti al sottotipo ARD mostra inoltre un deficit a carico dei processi di pianificazione. Queste evidenze, individuate anche dal gruppo di lavoro di Lewis (Lewis, Foltynie et al. 2005), sono in perfetto accordo con i dati provenienti dagli studi di neuroimmagine sui due sottotipi motori. Tali lavori mostrano infatti un alterazione maggiore nei soggetti ARD in aree fondamentali per questo tipo di processi, come la DLPFC e il nucleo caudato (Eggers, Pedrosa et al. 2012; Prodoehl, Planetta et al. 2013; Eggers, Schwartz et al. 2014).

Le alterazioni, perlopiù metaboliche, riscontrate a carico di queste aree permettono di spiegare, almeno in parte, anche le differenze individuate nelle prove di memoria prospettica. Anche in questo caso il gruppo ARD mostra prestazioni significativamente peggiori rispetto all'altro gruppo di soggetti affetti da MP ($p < .05$).

Infine, altri reattivi che permettono di distinguere il gruppo ARD dal gruppo TD sono il Test di Fluenza Verbale per Categorie Semantiche e le Matrici Attenzionali. I soggetti appartenenti al primo gruppo mostrano infatti maggiori difficoltà nelle prove di attenzione selettiva e di recupero lessicale secondo strategie inusuali.

Alla luce dei risultati evidenziati dal presente lavoro di tesi, si può concludere che il sottotipo ARD mostra un quadro cognitivo generalmente più grave del sottotipo TD. Tuttavia, a differenza di molti studi che a causa dell'utilizzo di batterie di *assessment* abbreviate non hanno potuto evidenziare difficoltà cognitive nel sottotipo TD, il presente lavoro mostra deficit cognitivi anche in questo gruppo. Tali difficoltà, sarebbero prevalentemente a carico dei processi di flessibilità mentale.

In ultimo, è doveroso citare le limitazioni del presente studio. In primo luogo, la modesta numerosità campionaria. Il lavoro sperimentale infatti rappresenta una *proof of concept*, una fase preliminare di un progetto di ricerca più ampio. Secondariamente, non è stato controllato l'effetto di alcuni fattori sul funzionamento cognitivo. Per quanto riguarda la farmacoterapia è stato considerato il dosaggio levo-dopa equivalente assunto quotidianamente, ma non si è tenuto di conto del tipo di farmaco utilizzato (L-Dopa, dopamino-agonisti, IMAO). Un altro possibile fattore di disturbo sulle prestazioni ai reattivi somministrati potrebbe essere riconducibile alla presenza di comorbidità psichiatriche nei soggetti. Infine merita spendere alcune parole sul campione di controllo, non proveniente da una popolazione generale bensì formato da soggetti che presentavano lamentele cognitive, ma la cui valutazione neuropsicologica finale ha dato esito negativo.

La variabilità del *impairment* cognitivo nella MP suggerisce l'esistenza di differenti sottogruppi caratterizzati da pattern clinici e meccanismi fisiopatologici di base differenti. Lo studio delle diverse manifestazioni della malattia potrà migliorare la definizione dei differenti fenotipi clinici e condurre verso una migliore gestione dei pazienti, verso la formulazione di trattamenti personalizzati e ad un aumento dell'accuratezza prognostica.

APPENDICE

TABELLE STATISTICHE DESCRITTIVE GRUPPO DI CONTROLLO (n=18)

	N	Minimo	Massimo	Media	Deviazione std.	Varianza
	Statistica	Statistica	Statistica	Statistica	Statistica	Statistica
Age	18	63	84	71,78	6,320	39,948
Education	18	4	15	7,22	3,457	11,948
MODA Total Score	17	92,2	100,0	95,500	2,5581	6,544
Digit Span	17	2	4	3,71	,686	,471
Pairs Associates Learning	17	2	4	3,06	,827	,684
Corsi Span	17	2	4	3,41	,795	,632
Memory of Prose	17	1	4	3,29	1,047	1,096
Corsi Learning Suvra-span	17	0	4	3,29	1,213	1,471
Novel Task-Immediate Recall	12	0	2	1,75	,622	,386
Picture Recognition	12	0	2	1,67	,651	,424
Route-Immediate	12	1	2	1,83	,389	,152
Face Recognition	12	0	2	1,75	,622	,386
Orientation	12	1	2	1,92	,289	,083
Date	12	0	2	1,83	,577	,333
Appointment	13	0	2	1,54	,660	,436
Novel Task	12	1	2	1,92	,289	,083
Route Delayed Recall	12	1	2	1,92	,289	,083
Messagges Delayed Recall	12	0	2	1,67	,651	,424

First and Second names	12	0	2	,83	,937	,879
Hidden personal belonging	13	0	2	1,31	,751	,564
Visual Search Test	17	1	4	3,12	,928	,860
Constructive Apraxia Test	17	2	4	3,76	,562	,316
Street's Completion Test	17	2	4	3,59	,618	,382
Category Verbal Fluency	17	2	4	3,53	,717	,515
Frontal Assessment Battery	16	1	4	3,06	,929	,863
Similarities	14	2	3	2,43	,514	,264
Lexical Fluency	14	1	3	2,07	,829	,687
Prehension behaviour	14	3	3	3,00	,000	,000
Motor series "Luria" test	14	1	3	2,57	,756	,571
Conflicting instructions	14	2	3	2,93	,267	,071
Go-No-Go	15	1	3	2,87	,516	,267
Brixton	14	15	26	20,57	4,164	17,341
Stroop CWT Interference/Time	14	1	4	3,36	,929	,863
Stroop CWT Error/Time	14	0	4	3,29	1,069	1,143
Boston	16	0	1	,19	,403	,163
ADL	17	,83	1,00	,9900	,04123	,002
IADL	17	,8333333333333333 334	1,0000000000000000 000	,9817927170 86835	,051569342560 965	,003
Tower of London Move Score %ile	12	3	93	58,08	30,408	924,629

Tower of London Initiation Time %ile	12	1	81	48,33	24,137	582,606
Tower of London Execution/Time %ile	12	1	62	17,42	22,363	500,083
Tower of London Total/Time %ile	12	1	62	14,33	19,014	361,515
Tower of London Violation Time %ile	12	1	108	22,00	31,159	970,909

TABELLE STATISTICHE DESCRITTIVE GRUPPI SPERIMENTALI

Gruppo ARD (n=15)

	N	Minimo	Massimo	Media	Deviazione std.	Varianza
	Statistica	Statistica	Statistica	Statistica	Statistica	Statistica
Age	15	45	85	72,33	9,825	96,524
Education	15	5	13	7,13	3,021	9,124
PD disease duration (months)	15	4	120	28,60	29,384	863,400
Hoehn and Yarh	15	1,0	2,5	2,000	,5669	,321
LED (l-dopa equivalent dose)	15	50	885	355,20	199,375	39750,314
MODA Total Score	15	82,7	97,6	91,800	5,0437	25,439
Digit Span	15	2	4	3,33	,900	,810
Pairs Associates Learning	15	0	4	2,47	1,552	2,410
Corsi Span	15	1	4	3,33	1,047	1,095
Memory of Prose	15	0	4	2,13	1,407	1,981
Corsi Learning Suvra-span	15	0	4	1,73	1,486	2,210
Novel Task- Immediate Recall	15	0	2	1,00	,845	,714
Picture Recognition	15	0	2	1,13	,990	,981
Route-Immediate	15	0	2	1,40	,910	,829
Face Recognition	15	0	2	1,53	,640	,410
Orientation	15	0	2	1,40	,828	,686
Date	15	0	2	1,40	,910	,829
Appointment	15	0	2	,80	,676	,457
Novel Task	15	0	2	,87	,915	,838
Route Delayed Recall	15	0	2	1,33	,900	,810
Messaggess Delayed Recall	15	0	2	1,27	,961	,924
First and Second names	15	0	2	,33	,724	,524

Hidden personal belonging	15	0	2	,73	,799	,638
Visual Search Test	15	2	4	2,67	,724	,524
Constructive Apraxia Test	15	1	4	3,60	,828	,686
Street's Completion Test	15	1	4	3,00	1,000	1,000
Category Verbal Fluency	15	2	4	3,20	,862	,743
Frontal Assessment Battery	15	0	4	1,33	1,397	1,952
Similarities	15	1	3	1,87	,743	,552
Lexical Fluency	15	0	3	1,73	1,100	1,210
Prehension behaviour	15	3	3	3,00	,000	,000
Motor series "Luria" test	15	0	3	1,93	1,100	1,210
Conflicting instructions	15	0	3	2,40	,828	,686
Go-No-Go	15	0	3	1,60	1,056	1,114
Brixton	15	13	43	26,47	8,070	65,124
Stroop CWT Interference/Time	15	0	4	2,00	1,964	3,857
Stroop CWT Error/Time	15	0	4	1,67	1,589	2,524
Boston	15	0	1	,53	,516	,267
ADL	15	,8333333000000000	1,0000000000000000	,949999977777778	,069006596188102	,005
IADL	15	,2500000000000000	1,0000000000000000	,897142857142857	,214927610024911	,046
Tower of London Move Score %ile	15	1	96	29,87	30,812	949,410
Tower of London Initiation Time %ile	15	48	99	85,60	15,652	244,971
Tower of London Execution/Time %ile	15	1	48	11,07	14,699	216,067
Tower of London Total/Time %ile	15	1	43	9,27	11,877	141,067

Tower of London Violation Time %ile	15	1	81	21,73	29,668	880,210
Geriatric Depression Scale 30 items	13	1	24	10,23	7,270	52,859
PDQMobility	13	,0	92,0	31,500	33,0196	1090,292
PDQADL	13	,0	66,6	22,331	26,6244	708,857
PDQEmotionalW ellBeing	13	,00	62,00	26,8423	18,82608	354,421
PDQStigma	13	,00	25,00	9,1346	10,70904	114,683
PDQSociaSupp ort	13	,0	50,0	9,585	16,2212	263,128
PDQCognition	13	,00	68,75	28,3077	20,59712	424,241
PDQCommunica tion	13	,0	41,6	17,246	17,1020	292,479
PDQBodilyDisco mfort	13	,0	91,0	29,131	26,5420	704,479

Frequenze gruppo ARD

Digit Span

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	2	4	26,7	26,7	26,7
	3	2	13,3	13,3	40,0
	4	9	60,0	60,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Pairs Associates Learning

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	2	13,3	13,3	13,3
	1	3	20,0	20,0	33,3
	2	2	13,3	13,3	46,7
	3	2	13,3	13,3	60,0
	4	6	40,0	40,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Corsi Span

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1	1	6,7	6,7	6,7
	2	3	20,0	20,0	26,7
	3	1	6,7	6,7	33,3
	4	10	66,7	66,7	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Memory of Prose

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	2	13,3	13,3	13,3
	1	4	26,7	26,7	40,0
	2	2	13,3	13,3	53,3
	3	4	26,7	26,7	80,0
	4	3	20,0	20,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Corsi Learning Suvra-span

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	4	26,7	26,7	26,7
	1	4	26,7	26,7	53,3
	2	1	6,7	6,7	60,0
	3	4	26,7	26,7	86,7
	4	2	13,3	13,3	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Novel Task-Immediate Recall Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	5	33,3	33,3	33,3
	1	5	33,3	33,3	66,7
	2	5	33,3	33,3	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Picture Recognition Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	6	40,0	40,0	40,0
	1	1	6,7	6,7	46,7
	2	8	53,3	53,3	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Route-Immediate Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	4	26,7	26,7	26,7
	1	1	6,7	6,7	33,3
	2	10	66,7	66,7	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Face Recognition Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	1	6,7	6,7	6,7
	1	5	33,3	33,3	40,0
	2	9	60,0	60,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Orientation Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	3	20,0	20,0	20,0
	1	3	20,0	20,0	40,0
	2	9	60,0	60,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Date Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	4	26,7	26,7	26,7
	1	1	6,7	6,7	33,3

2	10	66,7	66,7	100,0
Totale	15	100,0	100,0	

Appointment Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	5	33,3	33,3	33,3
	1	8	53,3	53,3	86,7
	2	2	13,3	13,3	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Novel Task Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	7	46,7	46,7	46,7
	1	3	20,0	20,0	66,7
	2	5	33,3	33,3	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Route Delayed Recall Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	4	26,7	26,7	26,7
	1	2	13,3	13,3	40,0
	2	9	60,0	60,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Messages Delayed Recall Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	5	33,3	33,3	33,3
	1	1	6,7	6,7	40,0
	2	9	60,0	60,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

First and Second names Delayed Recall Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	12	80,0	80,0	80,0
	1	1	6,7	6,7	86,7
	2	2	13,3	13,3	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Hidden personal belonging Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	7	46,7	46,7	46,7
	1	5	33,3	33,3	80,0
	2	3	20,0	20,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Visual Search Test

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	2	7	46,7	46,7	46,7
	3	6	40,0	40,0	86,7
	4	2	13,3	13,3	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Constructive Apraxia Test

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1	1	6,7	6,7	6,7
	3	3	20,0	20,0	26,7
	4	11	73,3	73,3	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Street's Completion Test

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
--	--	-----------	-------------	--------------------	------------------------

Valido	1	2	13,3	13,3	13,3
	2	1	6,7	6,7	20,0
	3	7	46,7	46,7	66,7
	4	5	33,3	33,3	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Category Verbal Fluency

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	2	4	26,7	26,7	26,7
	3	4	26,7	26,7	53,3
	4	7	46,7	46,7	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Frontal Assessment Battery

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	7	46,7	46,7	46,7
	2	5	33,3	33,3	80,0
	3	2	13,3	13,3	93,3
	4	1	6,7	6,7	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Similarities (conceptualization)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1	5	33,3	33,3	33,3
	2	7	46,7	46,7	80,0
	3	3	20,0	20,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Lexical Fluency (mental flexibility)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	3	20,0	20,0	20,0
	1	2	13,3	13,3	33,3
	2	6	40,0	40,0	73,3
	3	4	26,7	26,7	100,0

	Totale	15	100,0	100,0	
--	--------	----	-------	-------	--

Prehension behaviour (environmental autonomy)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	3	15	100,0	100,0	100,0

Motor series "Luria" test (programming)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	2	13,3	13,3	13,3
	1	3	20,0	20,0	33,3
	2	4	26,7	26,7	60,0
	3	6	40,0	40,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Conflicting instructions (sensitivity to interference)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	1	6,7	6,7	6,7
	2	6	40,0	40,0	46,7
	3	8	53,3	53,3	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Go-No-Go (inhibitory control)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	2	13,3	13,3	13,3
	1	6	40,0	40,0	53,3
	2	3	20,0	20,0	73,3
	3	4	26,7	26,7	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Stroop CWT Interference/Time

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	6	40,0	40,0	40,0
	1	2	13,3	13,3	53,3

4	7	46,7	46,7	100,0
Totale	15	100,0	100,0	

Stroop CWT Error/Time

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	6	40,0	40,0	40,0
	2	5	33,3	33,3	73,3
	3	1	6,7	6,7	80,0
	4	3	20,0	20,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

Boston Naming Test

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	3	20,0	20,0	20,0
	1	4	26,7	26,7	46,7
	2	8	53,3	53,3	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

ToLMove

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	,00	8	53,3	53,3	53,3
	1,00	4	26,7	26,7	80,0
	2,00	3	20,0	20,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

ToLInitiationTime

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	,00	10	66,7	66,7	66,7
	1,00	1	6,7	6,7	73,3
	2,00	4	26,7	26,7	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

ToLTotalTime

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	,00	13	86,7	86,7	86,7
	1,00	2	13,3	13,3	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

BrixtonTest

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	5	33,3	33,3	33,3
	1	1	6,7	6,7	40,0
	2	9	60,0	60,0	100,0
	Totale	15	100,0	100,0	

PDQMobility

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	8	53,3	61,5	61,5
	2,00	1	6,7	7,7	69,2
	3,00	2	13,3	15,4	84,6
	4,00	2	13,3	15,4	100,0
	Totale	13	86,7	100,0	
Mancante/i	Sistema	2	13,3		
	Totale	15	100,0		

PDQADL

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	9	60,0	69,2	69,2
	2,00	1	6,7	7,7	76,9
	3,00	3	20,0	23,1	100,0
	Totale	13	86,7	100,0	
Mancante/i	Sistema	2	13,3		
	Totale	15	100,0		

PDQEmotionalWellBeing

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	7	46,7	53,8	53,8
	2,00	4	26,7	30,8	84,6
	3,00	2	13,3	15,4	100,0
	Totale	13	86,7	100,0	
Mancante/i	Sistema	2	13,3		
Totale		15	100,0		

PDQStigma

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	13	86,7	100,0	100,0
Mancante/i	Sistema	2	13,3		
Totale		15	100,0		

PDQSocialSupport

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	11	73,3	84,6	84,6
	2,00	2	13,3	15,4	100,0
	Totale	13	86,7	100,0	
Mancante/i	Sistema	2	13,3		
Totale		15	100,0		

PDQCognition

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	7	46,7	53,8	53,8
	2,00	4	26,7	30,8	84,6
	3,00	2	13,3	15,4	100,0
	Totale	13	86,7	100,0	
Mancante/i	Sistema	2	13,3		
Totale		15	100,0		

PDQCommunication

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	8	53,3	61,5	61,5
	2,00	5	33,3	38,5	100,0
	Totale	13	86,7	100,0	
Mancante/i	Sistema	2	13,3		
Totale		15	100,0		

PDQBodilyDiscomfort

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	6	40,0	46,2	46,2
	2,00	5	33,3	38,5	84,6
	3,00	1	6,7	7,7	92,3
	4,00	1	6,7	7,7	100,0
Totale		13	86,7	100,0	
Mancante/i	Sistema	2	13,3		
Totale		15	100,0		

Gruppo TD (n=10)

	N	Minimo	Massimo	Media	Deviazione std.	Varianza
	Statistica	Statistica	Statistica	Statistica	Statistica	Statistica
Age	10	60	82	73,00	7,703	59,333
Education	10	2	13	6,80	2,936	8,622
PD disease duration (months)	10	7	120	37,40	34,645	1200,267
Hoehn and Yarh	10	1,0	2,5	1,750	,4859	,236
LED (l-dopa equivalent dose)	10	100	500	324,00	139,380	19426,667
MODA Total Score	9	85,9	95,9	92,989	3,4280	11,751
Digit Span	10	2	4	3,50	,850	,722
Pairs Associates Learning	10	2	4	3,10	,876	,767
Corsi Span	10	2	4	3,40	,699	,489
Memory of Prose	10	0	4	3,00	1,333	1,778
Corsi Learning Suvra-span	10	1	4	2,70	1,337	1,789
Novel Task- Immediate Recall	10	0	2	1,30	,823	,678
Picture Recognition	10	1	2	1,80	,422	,178
Route-Immediate	10	0	2	1,60	,699	,489
Face Recognition	10	1	2	1,90	,316	,100
Orientation	10	1	2	1,60	,516	,267
Date	10	1	2	1,90	,316	,100
Appointment	10	0	2	1,30	,823	,678
Novel Task	10	0	2	1,50	,850	,722
Route Delayed Recall	10	0	2	1,80	,632	,400
Messaggess Delayed Recall	10	0	2	1,40	,699	,489
First and Second names	10	0	2	,80	1,033	1,067
Hidden personal belonging	10	1	2	1,50	,527	,278

Visual Search Test	10	2	4	3,30	,675	,456
Constructive Apraxia Test	10	3	4	3,80	,422	,178
Street's Completion Test	10	2	4	3,60	,699	,489
Category Verbal Fluency	10	3	4	3,90	,316	,100
Frontal Assessment Battery	9	0	4	2,11	1,833	3,361
Similarities	9	1	3	2,22	,667	,444
Lexical Fluency	9	1	3	2,11	,928	,861
Prehension behaviour	9	3	3	3,00	,000	,000
Motor series "Luria" test	9	0	3	1,89	1,167	1,361
Conflicting instructions	9	0	3	2,67	1,000	1,000
Go-No-Go	9	0	3	1,78	1,202	1,444
Brixton	10	15	51	27,60	10,157	103,156
Stroop CWT Interference/Time	10	2	4	3,50	,707	,500
Stroop CWT Error/Time	10	0	4	2,10	1,370	1,878
Boston	10	0	1	,40	,516	,267
ADL	10	,8333333333333334	1,0000000000000000	,9666666666666667	,058267158231675	,003
IADL	10	,800	1,000	,96750	,070760	,005
Tower of London Move Score %ile	10	1	86	49,10	35,507	1260,767
Tower of London Initiation Time %ile	10	71	99	89,30	13,250	175,567
Tower of London Execution/Time %ile	10	1	62	27,00	25,430	646,667
Tower of London Total/Time %ile	10	1	62	18,40	22,921	525,378
Tower of London Violation Time %ile	10	1	81	17,50	26,159	684,278

Geriatric Depression Scale 30 items	9	2	12	8,56	3,005	9,028
PDQMobility	9	2,5	70,0	20,278	21,9888	483,507
PDQADL	9	,0	50,0	21,011	19,5762	383,229
PDQEmotion	9	,0	62,5	22,622	19,4363	377,769
PDQStigma	9	,00	50,00	19,4444	18,07224	326,606
PDQSocialSupport	9	,0	50,0	13,411	17,6454	311,359
PDQCognition	9	6,25	37,50	18,7500	11,69268	136,719
PDQCommunication	9	,0	41,6	13,856	13,7992	190,418
PDQBodilyDiscomfort	9	,0	50,0	22,189	18,6246	346,876

Frequenze del gruppo TD

Digit Span

	Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido 2	2	20,0	20,0	20,0
3	1	10,0	10,0	30,0
4	7	70,0	70,0	100,0
Totale	10	100,0	100,0	

Pairs Associates Learning

	Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido 2	3	30,0	30,0	30,0
3	3	30,0	30,0	60,0
4	4	40,0	40,0	100,0
Totale	10	100,0	100,0	

Corsi Span

	Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido 2	1	10,0	10,0	10,0
3	4	40,0	40,0	50,0

4	5	50,0	50,0	100,0
Totale	10	100,0	100,0	

Memory of Prose

	Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido 0	1	10,0	10,0	10,0
2	2	20,0	20,0	30,0
3	2	20,0	20,0	50,0
4	5	50,0	50,0	100,0
Totale	10	100,0	100,0	

Corsi Learning Suvra-span

	Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido 1	3	30,0	30,0	30,0
2	1	10,0	10,0	40,0
3	2	20,0	20,0	60,0
4	4	40,0	40,0	100,0
Totale	10	100,0	100,0	

Novel Task-Immediate Recall Standardized Profile Score

	Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido 0	2	20,0	20,0	20,0
1	3	30,0	30,0	50,0
2	5	50,0	50,0	100,0
Totale	10	100,0	100,0	

Picture Recognition Standardized Profile Score

	Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido 1	2	20,0	20,0	20,0
2	8	80,0	80,0	100,0
Totale	10	100,0	100,0	

Route-Immediate Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	1	10,0	10,0	10,0
	1	2	20,0	20,0	30,0
	2	7	70,0	70,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Face Recognition Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1	1	10,0	10,0	10,0
	2	9	90,0	90,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Orientation Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1	4	40,0	40,0	40,0
	2	6	60,0	60,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Date Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1	1	10,0	10,0	10,0
	2	9	90,0	90,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Appointment Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	2	20,0	20,0	20,0
	1	3	30,0	30,0	50,0
	2	5	50,0	50,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Novel Task Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	2	20,0	20,0	20,0
	1	1	10,0	10,0	30,0
	2	7	70,0	70,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Route Delayed Recall Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	1	10,0	10,0	10,0
	2	9	90,0	90,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Messages Delayed Recall Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	1	10,0	10,0	10,0
	1	4	40,0	40,0	50,0
	2	5	50,0	50,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

First and Second names Delayed Recall Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	6	60,0	60,0	60,0
	2	4	40,0	40,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Hidden personal belonging Standardized Profile Score

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1	5	50,0	50,0	50,0
	2	5	50,0	50,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Visual Search Test

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	2	1	10,0	10,0	10,0
	3	5	50,0	50,0	60,0
	4	4	40,0	40,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Constructive Apraxia Test

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	3	2	20,0	20,0	20,0
	4	8	80,0	80,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Street's Completion Test

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	2	1	10,0	10,0	10,0
	3	2	20,0	20,0	30,0
	4	7	70,0	70,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Category Verbal Fluency

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	3	1	10,0	10,0	10,0
	4	9	90,0	90,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Frontal Assessment Battery

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	3	30,0	33,3	33,3
	1	1	10,0	11,1	44,4
	3	2	20,0	22,2	66,7
	4	3	30,0	33,3	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		

Totale	10	100,0		
--------	----	-------	--	--

Similarities (conceptualization)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1	1	10,0	11,1	11,1
	2	5	50,0	55,6	66,7
	3	3	30,0	33,3	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

Lexical Fluency (mental flexibility)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1	3	30,0	33,3	33,3
	2	2	20,0	22,2	55,6
	3	4	40,0	44,4	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

Prehension behaviour (environmental autonomy)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	3	9	90,0	100,0	100,0
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

Motor series "Luria" test (programming)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	1	10,0	11,1	11,1
	1	3	30,0	33,3	44,4
	2	1	10,0	11,1	55,6
	3	4	40,0	44,4	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

Conflicting instructions (sensitivity to interference)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	1	10,0	11,1	11,1
	3	8	80,0	88,9	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

Go-No-Go (inhibitory control)

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	2	20,0	22,2	22,2
	1	1	10,0	11,1	33,3
	2	3	30,0	33,3	66,7
	3	3	30,0	33,3	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

Stroop CWT Interference/Time

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	2	1	10,0	10,0	10,0
	3	3	30,0	30,0	40,0
	4	6	60,0	60,0	100,0
Totale		10	100,0	100,0	

Stroop CWT Error/Time

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	2	20,0	20,0	20,0
	1	1	10,0	10,0	30,0
	2	2	20,0	20,0	50,0
	3	4	40,0	40,0	90,0
	4	1	10,0	10,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Boston Naming Test

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1	3	30,0	30,0	30,0
	2	7	70,0	70,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

Brixton Test

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	4	40,0	40,0	40,0
	2	6	60,0	60,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

ToLMove

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	,00	4	40,0	40,0	40,0
	1,00	1	10,0	10,0	50,0
	2,00	5	50,0	50,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

ToLInitiationTime

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	,00	7	70,0	70,0	70,0
	2,00	3	30,0	30,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

ToLTotalTime

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	,00	8	80,0	80,0	80,0
	2,00	2	20,0	20,0	100,0
	Totale	10	100,0	100,0	

PDQMobility

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	6	60,0	66,7	66,7
	2,00	2	20,0	22,2	88,9
	3,00	1	10,0	11,1	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

PDQADL

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	5	50,0	55,6	55,6
	2,00	4	40,0	44,4	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

PDQEmotionalWellBeing

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	6	60,0	66,7	66,7
	2,00	2	20,0	22,2	88,9
	3,00	1	10,0	11,1	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

PDQStigma

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	6	60,0	66,7	66,7
	2,00	3	30,0	33,3	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

PDQSocialSupport

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	7	70,0	77,8	77,8
	2,00	2	20,0	22,2	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

PDQCognition

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	7	70,0	77,8	77,8
	2,00	2	20,0	22,2	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

PDQCommunication

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	8	80,0	88,9	88,9
	2,00	1	10,0	11,1	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

PDQBodilyDiscomfort

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	1,00	6	60,0	66,7	66,7
	2,00	3	30,0	33,3	100,0
	Totale	9	90,0	100,0	
Mancante/i	Sistema	1	10,0		
Totale		10	100,0		

TABELLE STATISTICHE INFERENZIALI

FASE I: Gruppo di controllo vs Gruppo ARD

Test di Mann-Whitney

Statistiche del test^a

	Age	Education	MODA Total Score	ADL	IADL
U di Mann-Whitney	117,000	131,000	76,500	87,000	106,000
W di Wilcoxon	288,000	302,000	196,500	207,000	226,000
Z	-,652	-,161	-1,927	-2,116	-1,192
Sign. asintotica (a due code)	,514	,872	,054	,034	,233
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,532 ^b	,901 ^b	,053 ^b	,132 ^b	,433 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Digit Span	Pairs Associates Learning	Corsi Span	Memory of Prose	Corsi Learning Suvra-span
U di Mann-Whitney	99,000	105,000	125,500	65,000	51,500
W di Wilcoxon	219,000	225,000	278,500	185,000	171,500
Z	-1,365	-,885	-,087	-2,473	-2,999
Sign. asintotica (a due code)	,172	,376	,930	,013	,003
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,295 ^b	,411 ^b	,941 ^b	,018 ^b	,003 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Novel Task- Immediate Recall Standardized Profile Score	Route- Immediate Standardized Profile Score	Novel Task Standardized Profile Score	Route Delayed Recall Standardized Profile Score	Messages Delayed Recall Standardized Profile Score
U di Mann-Whitney	45,000	71,000	34,000	59,500	72,000
W di Wilcoxon	165,000	191,000	154,000	179,500	192,000
Z	-2,443	-1,207	-3,109	-1,938	-1,056
Sign. asintotica (a due code)	,015	,227	,002	,053	,291

Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,028 ^b	,373 ^b	,005 ^b	,139 ^b	,399 ^b
------------------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Picture Recognition Standardized Profile Score	Face Recognition Standardized Profile Score	Orientation Standardized Profile Score	Date Standardized Profile Score
U di Mann-Whitney	65,000	71,000	60,000	68,000
W di Wilcoxon	185,000	191,000	180,000	188,000
Z	-1,425	-1,158	-1,906	-1,483
Sign. asintotica (a due code)	,154	,247	,057	,138
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,236 ^b	,373 ^b	,152 ^b	,300 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Appointment Standardized Profile Score	First and Second names Delayed Recall Standardized Profile Score	Hidden personal belonging Standardized Profile Score
U di Mann-Whitney	44,500	63,000	59,500
W di Wilcoxon	164,500	183,000	179,500
Z	-2,622	-1,583	-1,856
Sign. asintotica (a due code)	,009	,113	,063
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,013 ^b	,200 ^b	,080 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Visual Search Test	Stroop CWT Interference/Time	Stroop CWT Error/Time
U di Mann-Whitney	86,500	71,000	43,500
W di Wilcoxon	206,500	191,000	163,500
Z	-1,636	-1,609	-2,788
Sign. asintotica (a due code)	,102	,108	,005
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,123 ^b	,146 ^b	,006 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Constructive Apraxia Test	Street's Completion Test	Category Verbal Fluency	BostonNamingTest
U di Mann-Whitney	116,000	82,500	100,500	78,500
W di Wilcoxon	236,000	202,500	220,500	214,500
Z	-,602	-1,874	-1,140	-1,978
Sign. asintotica (a due code)	,547	,061	,254	,048
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,682 ^b	,089 ^b	,313 ^b	,101 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Frontal Assessment Battery	Sililarities	Lexical Fluency	Prehension behaviour	Motor series "Luria" test	Conflicting instructions	Go-No-Go
U di Mann-Whitney	39,500	61,000	89,000	105,000	69,000	63,000	38,000
W di Wilcoxon	159,500	181,000	209,000	210,000	189,000	183,000	158,000
Z	-3,276	-2,111	-,733	,000	-1,736	-2,353	-3,520
Sign. asintotica (a due code)	,001	,035	,463	1,000	,082	,019	,000
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,001 ^b	,057 ^b	,505 ^b	1,000 ^b	,123 ^b	,070 ^b	,001 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	BrixtonTest	Tower of London Move Score %ile	Tower of London Initiation Time %ile	Tower of London Execution/Time %ile	Tower of London Total/Time %ile	Tower of London Violation Time %ile
U di Mann-Whitney	57,500	44,000	16,000	75,500	79,000	77,000
W di Wilcoxon	162,500	164,000	94,000	195,500	199,000	197,000
Z	-2,083	-2,252	-3,657	-,734	-,558	-,650
Sign. asintotica (a due code)	,037	,024	,000	,463	,577	,516
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,037 ^b	,025 ^b	,000 ^b	,486 ^b	,614 ^b	,548 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

FASE I: Gruppo di controllo vs Gruppo TD

Test di Mann-Whitney

Statistiche del test^a

	Age	Education	MODA Total Score	ADL	IADL
U di Mann-Whitney	78,500	85,000	53,000	66,000	78,000
W di Wilcoxon	249,500	256,000	98,000	121,000	133,000
Z	-,552	-,255	-1,267	-1,544	-,569
Sign. asintotica (a due code)	,581	,799	,205	,123	,570
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,588 ^b	,832 ^b	,220 ^b	,359 ^b	,749 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Digit Span	Pairs Associates Learning	Corsi Span	Memory of Prose	Corsi Learning Suvra-span
U di Mann-Whitney	74,500	82,500	81,500	75,000	62,000
W di Wilcoxon	129,500	235,500	136,500	130,000	117,000
Z	-,727	-,133	-,196	-,556	-1,276
Sign. asintotica (a due code)	,468	,894	,844	,579	,202
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,604 ^b	,902 ^b	,863 ^b	,639 ^b	,264 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Novel Task- Immediate Recall Standardized Profile Score	Route- Immediate Standardized Profile Score	Novel Task Standardized Profile Score	Route Delayed Recall Standardized Profile Score	Messaggess Delayed Recall Standardized Profile Score
U di Mann-Whitney	40,500	51,000	46,000	58,500	46,000
W di Wilcoxon	95,500	106,000	101,000	113,500	101,000
Z	-1,564	-,812	-1,373	-,198	-1,086
Sign. asintotica (a due code)	,118	,417	,170	,843	,278

Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,203 ^b	,582 ^b	,381 ^b	,923 ^b	,381 ^b
------------------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Picture Recognition Standardized Profile Score	Face Recognition Standardized Profile Score	Orientation Standardized Profile Score	Date Standardized Profile Score
U di Mann-Whitney	56,000	55,500	41,000	59,500
W di Wilcoxon	134,000	133,500	96,000	114,500
Z	-,361	-,497	-1,724	-,066
Sign. asintotica (a due code)	,718	,619	,085	,947
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,821 ^b	,771 ^b	,228 ^b	,974 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Appointment Standardized Profile Score	First and Second names Delayed Recall Standardized Profile Score	Hidden personal belonging Standardized Profile Score
U di Mann-Whitney	55,000	58,000	57,500
W di Wilcoxon	110,000	113,000	148,500
Z	-,698	-,148	-,517
Sign. asintotica (a due code)	,485	,882	,605
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,563 ^b	,923 ^b	,648 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Visual Search Test	Stroop CWT Interference/Time	Stroop CWT Error/Time
U di Mann-Whitney	78,500	66,500	30,500
W di Wilcoxon	231,500	171,500	85,500
Z	-,351	-,232	-2,452
Sign. asintotica (a due code)	,725	,816	,014
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,749 ^b	,841 ^b	,019 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Constructive Apraxia Test	Street's Completion Test	Category Verbal Fluency	BostonNamingTest
U di Mann-Whitney	84,000	82,000	62,500	63,000
W di Wilcoxon	139,000	235,000	215,500	199,000
Z	-,074	-,182	-1,474	-1,165
Sign. asintotica (a due code)	,941	,856	,141	,244
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,980 ^b	,902 ^b	,264 ^b	,391 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Frontal Assessment Battery	Sililarities	Lexical Fluency	Prehension behaviour	Motor series "Luria" test	Conflicting instructions	Go-No- Go
U di Mann-Whitney	53,500	53,000	61,000	63,000	42,000	60,000	27,500
W di Wilcoxon	98,500	98,000	166,000	168,000	87,000	105,000	72,500
Z	-1,093	-,722	-,134	,000	-1,514	-,386	-2,975
Sign. asintotica (a due code)	,274	,470	,893	1,000	,130	,699	,003
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,301 ^b	,557 ^b	,926 ^b	1,000 ^b	,201 ^b	,877 ^b	,015 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	BrixtonTest	Tower of London Move Score %ile	Tower of London Initiation Time %ile	Tower of London Execution/Time %ile	Tower of London Total/Time %ile	Tower of London Violation Time %ile
U di Mann-Whitney	31,000	48,500	7,500	48,500	53,500	53,500
W di Wilcoxon	136,000	103,500	85,500	126,500	131,500	108,500
Z	-2,291	-,762	-3,534	-,774	-,437	-,436
Sign. asintotica (a due code)	,022	,446	,000	,439	,662	,663
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,022 ^b	,456 ^b	,000 ^b	,456 ^b	,674 ^b	,674 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

FASE II: Gruppo ARD vs Gruppo TD

Test di Mann-Whitney

Statistiche del test^a

	Age	Education	PD disease duration (months)	Hoehn and Yarh	LED (l- dopa equivalent dose)	MODA Total Score	ADL	IADL
U di Mann-Whitney	74,000	73,500	62,500	51,000	74,500	67,000	65,500	67,000
W di Wilcoxon	194,000	193,500	182,500	106,000	194,500	187,000	185,500	187,000
Z	-,056	-,089	-,694	-1,415	-,028	-,030	-,617	-,592
Sign. asintotica (a due code)	,956	,929	,488	,157	,978	,976	,537	,554
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,978 ^b	,935 ^b	,495 ^b	,196 ^b	,978 ^b	1,000 ^b	,605 ^b	,683 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Digit Span	Pairs Associates Learning	Corsi Span	Memory of Prose	Corsi Learning Suvra-span
U di Mann-Whitney	67,500	60,000	70,500	47,500	45,500
W di Wilcoxon	187,500	180,000	125,500	167,500	165,500
Z	-,489	-,868	-,284	-1,569	-1,681
Sign. asintotica (a due code)	,625	,385	,776	,117	,093
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,683 ^b	,428 ^b	,807 ^b	,129 ^b	,103 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Novel Task- Immediate Recall Standardized Profile Score	Route- Immediate Standardized Profile Score	Novel Task Standardized Profile Score	Route Delayed Recall Standardized Profile Score	Messages Delayed Recall Standardized Profile Score
U di Mann-Whitney	60,000	69,000	47,000	53,500	73,000
W di Wilcoxon	180,000	189,000	167,000	173,500	193,000
Z	-,886	-,405	-1,695	-1,516	-,124
Sign. asintotica (a due code)	,376	,686	,090	,130	,902
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,428 ^b	,765 ^b	,129 ^b	,238 ^b	,935 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Picture Recognition Standardized Profile Score	Face Recognition Standardized Profile Score	Orientation Standardized Profile Score	Date Standardized Profile Score
U di Mann-Whitney	49,000	52,000	69,000	55,500
W di Wilcoxon	169,000	172,000	189,000	175,500
Z	-1,696	-1,628	-,381	-1,449
Sign. asintotica (a due code)	,090	,103	,703	,147
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,160 ^b	,216 ^b	,765 ^b	,285 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Appointment Standardized Profile Score	First and Second names Delayed Recall Standardized Profile Score	Hidden personal belonging Standardized Profile Score
U di Mann-Whitney	48,000	58,000	35,000
W di Wilcoxon	168,000	178,000	155,000
Z	-1,604	-1,204	-2,362
Sign. asintotica (a due code)	,109	,229	,018
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,144 ^b	,367 ^b	,026 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Visual Search Test	Stroop CWT Interference/Time	Stroop CWT Error/Time
U di Mann-Whitney	40,500	49,000	61,500
W di Wilcoxon	160,500	169,000	181,500
Z	-2,052	-1,569	-,775
Sign. asintotica (a due code)	,040	,117	,439
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,055 ^b	,160 ^b	,461 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Frontal Assessment Battery	Sililarities	Lexical Fluency	Prehension behaviour	Motor series "Luria" test	Conflicting instructions	Go-No- Go
U di Mann-Whitney	48,000	49,500	55,000	67,500	66,500	46,500	60,500
W di Wilcoxon	168,000	169,500	175,000	112,500	111,500	166,500	180,500
Z	-1,218	-1,167	-,779	,000	-,063	-1,509	-,432
Sign. asintotica (a due code)	,223	,243	,436	1,000	,950	,131	,665
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,263 ^b	,290 ^b	,482 ^b	1,000 ^b	,953 ^b	,215 ^b	,682 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	BrixtonTest_A	Tower of London Move Score %ile	Tower of London Initiation Time %ile	Tower of London Execution/Time %ile	Tower of London Total/Time %ile	Tower of London Violation Time %ile
U di Mann-Whitney	71,500	54,500	60,000	49,000	57,500	72,000
W di Wilcoxon	191,500	174,500	180,000	169,000	177,500	192,000

Z	-,194	-1,153	-,882	-1,497	-1,009	-,171
Sign. asintotica (a due code)	,846	,249	,378	,134	,313	,864
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,849 ^b	,261 ^b	,428 ^b	,160 ^b	,338 ^b	,892 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	Constructive Apraxia Test	Street's Completion Test	Category Verbal Fluency	Boston Naming Test
U di Mann-Whitney	69,000	47,000	40,500	65,000
W di Wilcoxon	189,000	167,000	160,500	120,000
Z	-,447	-1,692	-2,245	-,641
Sign. asintotica (a due code)	,655	,091	,025	,522
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,765 ^b	,129 ^b	,055 ^b	,605 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	NPI Delusions Frequency	NPI Delusions Severity	NPI Hallucinations Frequency	NPI Hallucinations Severity	NPI Depression/Dysphoria Frequency	NPI Depression/Dysphoria Severity	Geriatric Depression Scale 30 items
U di Mann-Whitney	67,500	67,500	75,000	75,000	73,500	56,500	57,000
W di Wilcoxon	187,500	187,500	130,000	130,000	128,500	111,500	102,000
Z	-1,225	-1,225	,000	,000	-,147	-1,374	-,100
Sign. asintotica (a due code)	,221	,221	1,000	1,000	,883	,169	,920

Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,683 ^b	,683 ^b	1,000 ^b	1,000 ^b	,935 ^b	,311 ^b	,948 ^b
------------------------------------	-------------------	-------------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	NPI Anxiety Frequency	NPI Anxiety Severity	NPI Agitation/Aggression Frequency	NPI Agitation/Aggression Severity	NPI Euphoria Frequency	NPI Euphoria Severity
U di Mann-Whitney	69,000	69,500	61,000	63,000	75,000	75,000
W di Wilcoxon	124,000	124,500	181,000	183,000	130,000	130,000
Z	-,445	-,408	-1,116	-,954	,000	,000
Sign. asintotica (a due code)	,657	,683	,265	,340	1,000	1,000
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,765 ^b	,765 ^b	,461 ^b	,531 ^b	1,000 ^b	1,000 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	NPI Disinhibition Frequency	NPI Disinhibition Severity	NPI Irritability/lability Frequency	NPI Irritability/lability Severity	NPI Apathy Frequency	NPI Apathy Severity
U di Mann-Whitney	67,500	67,500	48,000	48,500	66,000	68,000
W di Wilcoxon	187,500	187,500	168,000	168,500	186,000	123,000
Z	-1,225	-1,225	-2,151	-2,107	-,885	-,520
Sign. asintotica (a due code)	,221	,221	,031	,035	,376	,603
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	,683 ^b	,683 ^b	,144 ^b	,144 ^b	,643 ^b	,723 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	NPI Aberrant motor activity Frequency	NPI aberrant motor activity Severity	NPI Sleep Disturbances Frequency	NPI Sleep Disturbances Severity	Eating disorders Frequency	Eating disorders Severity
U di Mann-Whitney	75,000	75,000	64,000	69,000	67,500	67,500
W di Wilcoxon	130,000	130,000	184,000	189,000	187,500	187,500
Z	,000	,000	-,773	-,404	-1,225	-1,225
Sign. asintotica (a due code)	1,000	1,000	,440	,686	,221	,221
Sign. esatta [2*(sig. a una coda)]	1,000 ^b	1,000 ^b	,567 ^b	,765 ^b	,683 ^b	,683 ^b

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

Statistiche del test^a

	PDQMo bility	PDQ ADL	PDQEmotional WellBeing	PDQSti gma	PDQSocial Support	PDQCog nition	PDQCommu nication	PDQBodilydis comfort
U di Mann-Whitney	51,500	58,500	50,000	38,500	47,500	42,000	52,500	53,000
W di Wilcoxon	96,500	103,500	95,000	129,500	138,500	87,000	97,500	98,000
Z	-,471	,000	-,569	-1,374	-,804	-1,122	-,416	-,370
Sign. asintotica (a due code)	,638	1,000	,569	,169	,422	,262	,677	,711

Sign. esatt a [2*(si g. a una coda)]	,647 ^b	1,000 _b	,601 ^b	,186 ^b	,471 ^b	,292 ^b	,695 ^b	,744 ^b
--	-------------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

a. Variabile di raggruppamento: Tipologia

b. Non corretto per le correlazioni.

FASE III: Gruppo ARD

Test di Wilcoxon

Statistiche del test^a

	Memory of Prose - Digit Span	Pairs Associates Learning - Digit Span	Memory of Prose - Pairs Associates Learning	Corsi Span - Digit Span	Corsi Learning Suvra- span - Corsi Span	Corsi Learning Suvra- span - Memory of Prose	Corsi Learning Suvra- span - Pairs Associates Learning
Z	-2,228 ^b	-1,633 ^b	-1,115 ^b	-,142 ^b	-3,223 ^b	-,794 ^b	-1,785 ^b
Sign. asintotica (a due code)	,026	,102	,265	,887	,001	,427	,074

a. Test dei ranghi con segni di Wilcoxon

b. In base alle classificazioni positive.

Statistiche del test^a

	Face Recognition Standardized Profile Score - Picture Recognition Standardized Profile Score	Novel Task- Immediate Recall Standardized Profile Score - Route- Immediate Standardized Profile Score	Route Delayed Recall Standardized Profile Score - Route- Immediate Standardized Profile Score	Hidden personal belonging Standardized Profile Score - Appointment Standardized Profile Score	First and Second names Delayed Recall Standardized Profile Score - PairsAssociatesLearning
Z	-1,561 ^b	-1,613 ^c	-1,000 ^c	-,378 ^c	-2,889 ^c
Sign. asintotica (a due code)	,119	,107	,317	,705	,004

a. Test dei ranghi con segni di Wilcoxon

b. In base alle classificazioni negative.

c. In base alle classificazioni positive.

Statistiche del test^a

	Stroop CWT Error/Time - Visual Search Test	Stroop CWT Interference/Time - Visual Search Test
Z	-2,071 ^b	-1,419 ^b
Sign. asintotica (a due code)	,038	,156

a. Test dei ranghi con segni di Wilcoxon

b. In base alle classificazioni positive.

Statistiche del test^a

	Boston - Fluenza	ToLMove - BrixtonTest	ToLInitiation - BrixtonTest	BrixtonTest - StroopError	BrixtonTest - StroopTime	ToLMove - StroopError	ToLInitiation - StroopTime
Z	-,577 ^b	-1,480 ^b	-1,873 ^b	-1,213 ^c	-,452 ^c	-,632 ^b	-1,473 ^b
Sign. asintotica (a due code)	,564	,139	,061	,225	,651	,527	,141

a. Test dei ranghi con segni di Wilcoxon

b. In base alle classificazioni positive.

c. In base alle classificazioni negative.

FASE III: Gruppo TD

Test di Wilcoxon

Statistiche del test^a

	Memory of Prose - Digit Span	Pairs Associates Learning - Digit Span	Memory of Prose - Pairs Associates Learning	Digit Span - Corsi Span	Corsi Learning Suvra- span - Corsi Span	Memory of Prose - Corsi Learning Suvra- span	Pairs Associates Learning - Corsi Learning Suvra- span
Z	-,755 ^b	-1,190 ^b	-,106 ^c	-,264 ^c	-1,725 ^b	-,512 ^c	-,850 ^c
Sign. asintotica (a due code)	,450	,234	,915	,792	,084	,609	,395

a. Test dei ranghi con segni di Wilcoxon

b. In base alle classificazioni positive.

c. In base alle classificazioni negative.

Statistiche del test^a

	Face Recognition Standardized Profile Score - Picture Recognition Standardized Profile Score	Novel Task- Immediate Recall Standardized Profile Score - Route- Immediate Standardized Profile Score	Route Delayed Recall Standardized Profile Score - Route- Immediate Standardized Profile Score	Hidden personal belonging Standardized Profile Score - Appointment Standardized Profile Score	First and Second names Delayed Recall Standardized Profile Score - PairsAssociatesLearning
Z	-,577 ^b	-,722 ^c	-1,414 ^b	-,707 ^b	-1,473 ^c
Sign. asintotica (a due code)	,564	,470	,157	,480	,141

a. Test dei ranghi con segni di Wilcoxon

b. In base alle classificazioni negative.

c. In base alle classificazioni positive.

Statistiche del test^a

	Stroop CWT Error/Time - Visual Search Test	Stroop CWT Interference/Time - Visual Search Test
Z	-1,807 ^b	-,707 ^c
Sign. asintotica (a due code)	,071	,480

a. Test dei ranghi con segni di Wilcoxon

b. In base alle classificazioni positive.

c. In base alle classificazioni negative.

Statistiche del test^a

	Boston - Fuenza	ToLMo - Brixton	ToLIni - Brixton	ToLIni - StroopTime	ToLMo - StroopErr	StroopErr - Brixton	StroopTime - Brixton
Z	-1,414 ^b	-,447 ^b	-1,134 ^b	-2,130 ^b	-,816 ^c	-,905 ^b	-1,190 ^c
Sign. asintotica (a due code)	,157	,655	,257	,033	,414	,366	,234

a. Test dei ranghi con segni di Wilcoxon

b. In base alle classificazioni positive.

c. In base alle classificazioni negative.

BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., K. Andersen, et al. (2001). "Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study." Neurology **56**(6): 730-736.
- Aarsland, D., J. P. Larsen, et al. (1999). "Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **67**(4): 492-496.
- Aarsland, D., J. Zaccari, et al. (2005). "A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease." Movement disorders **20**(10): 1255-1263.
- Adler, C. H., J. N. Caviness, et al. (2010). "Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment." Acta neuropathologica **120**(6): 827-828.
- Albin, R. L., A. B. Young, et al. (1989). "The functional anatomy of basal ganglia disorders." Trends Neurosci **12**(10): 366-375.
- Alexander, G. E., M. R. DeLong, et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." Annu Rev Neurosci **9**: 357-381.
- Amick, M. M., J. Grace, et al. (2006). "Body side of motor symptom onset in Parkinson's disease is associated with memory performance." Journal of the International Neuropsychological Society : JINS **12**(5): 736-740.
- Amick, M. M., H. E. Schendan, et al. (2006). "Frontostriatal circuits are necessary for visuomotor transformation: mental rotation in Parkinson's disease." Neuropsychologia **44**(3): 339-349.
- Apaydin, H., J. E. Ahlskog, et al. (2002). "Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response." Archives of neurology **59**(1): 102-112.
- Argyelan, M., M. Carbon, et al. (2009). "Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia." The Journal of Neuroscience **29**(31): 9740-9747.
- Arnsten, A. F. and B. M. Li (2005). "Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions." Biol Psychiatry **57**(11): 1377-1384.
- Arnulf, I., A. M. Bonnet, et al. (2000). "Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis." Neurology **55**(2): 281-288.
- Aron, A. R., D. Shohamy, et al. (2004). "Human midbrain sensitivity to cognitive feedback and uncertainty during classification learning." J Neurophysiol **92**(2): 1144-1152.
- Ashby, F. G., S. Noble, et al. (2003). "Category learning deficits in Parkinson's disease." Neuropsychology **17**(1): 115-124.
- Ashby, F. G., B. O. Turner, et al. (2010). "Cortical and basal ganglia contributions to habit learning and automaticity." Trends Cogn Sci **14**(5): 208-215.
- Avanzi, M., M. Baratti, et al. (2006). "Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **21**(12): 2068-2072.
- Averbeck, B. B., J. Lehman, et al. (2014). "Estimates of projection overlap and zones of convergence within frontal-striatal circuits." J Neurosci **34**(29): 9497-9505.

- Baddeley, A. (1986). "Modularity, mass-action and memory." The Quarterly journal of experimental psychology. A, Human experimental psychology **38**(4): 527-533.
- Baddeley, A. and S. Della Sala (1996). "Working memory and executive control." Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences **351**(1346): 1397-1403; discussion 1403-1394.
- Baizer, J. S., R. Desimone, et al. (1993). "Comparison of subcortical connections of inferior temporal and posterior parietal cortex in monkeys." Vis Neurosci **10**(1): 59-72.
- Ballard, C., I. Ziabreva, et al. (2006). "Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum." Neurology **67**(11): 1931-1934.
- Balleine, B. W., A. S. Killcross, et al. (2003). "The effect of lesions of the basolateral amygdala on instrumental conditioning." J Neurosci **23**(2): 666-675.
- Barnes, T. D., J. B. Mao, et al. (2011). "Advance cueing produces enhanced action-boundary patterns of spike activity in the sensorimotor striatum." J Neurophysiol **105**(4): 1861-1878.
- Baumann, C. R., U. Held, et al. (2014). "Body side and predominant motor features at the onset of Parkinson's disease are linked to motor and nonmotor progression." Movement Disorders **29**(2): 207-213.
- Baxter, M. G. and E. A. Murray (2002). "The amygdala and reward." Nat Rev Neurosci **3**(7): 563-573.
- Benarroch, E. E. (2013). "Pedunculopontine nucleus Functional organization and clinical implications." Neurology **80**(12): 1148-1155.
- Berardelli, A., J. C. Rothwell, et al. (2001). "Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease." Brain **124**(Pt 11): 2131-2146.
- Berg, D., T. Suppran, et al. (1999). "Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging." J Neurol **246**(12): 1186-1193.
- Bernheimer, H., W. Birkmayer, et al. (1973). "Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations." J Neurol Sci **20**(4): 415-455.
- Betarbet, R., T. B. Sherer, et al. (2000). "Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease." Nature neuroscience **3**(12): 1301-1306.
- Bevan, M. D., P. J. Magill, et al. (2002). "Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network." Trends Neurosci **25**(10): 525-531.
- Bharucha, N. E., E. P. Bharucha, et al. (1988). "Prevalence of Parkinson's disease in the Parsi community of Bombay, India." Archives of neurology **45**(12): 1321-1323.
- Black, K. J., T. Hershey, et al. (2005). "Levodopa challenge neuroimaging of levodopa-related mood fluctuations in Parkinson's disease." Neuropsychopharmacology **30**(3): 590-601.
- Boeve, B. F. (2010). "REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions." Annals of the New York Academy of Sciences **1184**: 15-54.
- Bohnen, N. I., K. A. Frey, et al. (2014). "Extra - nigral pathological conditions are common in Parkinson's disease with freezing of gait: An in vivo positron emission tomography study." Movement Disorders **29**(9): 1118-1124.

- Bondi, M. W., E. C. Edmonds, et al. (2014). "Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates." Journal of Alzheimer's Disease **42**(1): 275-289.
- Bondi, M. W., A. W. Kaszniak, et al. (1993). "Contributions of frontal system dysfunction to memory and perceptual abilities in Parkinson's disease." Neuropsychology **7**(1): 89.
- Bosboom, J. L. W., D. Stoffers, et al. (2004). "Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease." Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996) **111**(10-11): 1303-1315.
- Bostan, A. C., R. P. Dum, et al. (2010). "The basal ganglia communicate with the cerebellum." Proceedings of the national academy of sciences **107**(18): 8452-8456.
- Braak, H., E. Ghebremedhin, et al. (2004). "Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology." Cell and tissue research **318**(1): 121-134.
- Braak, H., U. Rüb, et al. (2005). "Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease." Neurology **64**(8): 1404-1410.
- Bradley, V. A., J. L. Welch, et al. (1989). "Visuospatial working memory in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **52**(11): 1228-1235.
- Bronnick, K., U. Ehrt, et al. (2006). "Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **77**(10): 1136-1142.
- Brown, R. G., P. Soliveri, et al. (1998). "Executive processes in Parkinson's disease--random number generation and response suppression." Neuropsychologia **36**(12): 1355-1362.
- Brück, A., T. Kurki, et al. (2004). "Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **75**(10): 1467-1469.
- Bruck, A., R. Portin, et al. (2001). "Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus." Neurosci Lett **311**(2): 81-84.
- Burgess, P. W. and T. Shallice (1997). "The hayling and brixton tests."
- Burn, D. J. (2002). "Depression in Parkinson's disease." European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies **9 Suppl 3**: 44-54.
- Burn, D. J., M. H. Mark, et al. (1992). "Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography." Neurology **42**(10): 1894-1900.
- Buytenhuijs, E. L., H. J. C. Berger, et al. (1994). "Memory and learning strategies in patients with Parkinson's disease." Neuropsychologia **32**(3): 335-342.
- Calzavara, R., P. Mailly, et al. (2007). "Relationship between the corticostriatal terminals from areas 9 and 46, and those from area 8A, dorsal and rostral premotor cortex and area 24c: an anatomical substrate for cognition to action." Eur J Neurosci **26**(7): 2005-2024.
- Camille, N., C. A. Griffiths, et al. (2011). "Ventromedial frontal lobe damage disrupts value maximization in humans." J Neurosci **31**(20): 7527-7532.
- Cannas, A., P. Solla, et al. (2007). "Aberrant sexual behaviours in Parkinson's disease during dopaminergic treatment." Journal of neurology **254**(1): 110-112.
- Castrioto, A., C. Piscicelli, et al. (2014). "The pathogenesis of Pisa syndrome in Parkinson's disease." Movement Disorders **29**(9): 1100-1107.

- Cavada, C. and P. S. Goldman-Rakic (1991). "Topographic segregation of corticostriatal projections from posterior parietal subdivisions in the macaque monkey." Neuroscience **42**(3): 683-696.
- Chiò, A., C. Magnani, et al. (1998). "Prevalence of Parkinson's disease in Northwestern Italy: comparison of tracer methodology and clinical ascertainment of cases." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **13**(3): 400-405.
- Chudasama, Y. and T. W. Robbins (2006). "Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans." Biol Psychol **73**(1): 19-38.
- Cohen, J. D., T. S. Braver, et al. (2002). "Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex." Current opinion in neurobiology **12**(2): 223-229.
- Collins, P., L. S. Wilkinson, et al. (2000). "The effect of dopamine depletion from the caudate nucleus of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) on tests of prefrontal cognitive function." Behav Neurosci **114**(1): 3-17.
- Conte, A., N. Khan, et al. (2013). "Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease." Nature Reviews Neurology **9**(12): 687-697.
- Cools, A. R., J. H. van den Bercken, et al. (1984). "Cognitive and motor shifting aptitude disorder in Parkinson's disease." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **47**(5): 443-453.
- Cools, R. (2006). "Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease." Neurosci Biobehav Rev **30**(1): 1-23.
- Cools, R., R. A. Barker, et al. (2001). "Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands." Cereb Cortex **11**(12): 1136-1143.
- Cools, R., R. A. Barker, et al. (2001). "Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease." Brain : a journal of neurology **124**(Pt 12): 2503-2512.
- Cools, R., R. A. Barker, et al. (2003). "L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease." Neuropsychologia **41**(11): 1431-1441.
- Cools, R. and M. D'Esposito (2011). "Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control." Biol Psychiatry **69**(12): e113-125.
- Cools, R., S. J. Lewis, et al. (2007). "L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease." Neuropsychopharmacology **32**(1): 180-189.
- Cools, R., A. Miyakawa, et al. (2010). "Enhanced frontal function in Parkinson's disease." Brain : a journal of neurology **133**(Pt 1): 225-233.
- Cooper, J. A., H. J. Sagar, et al. (1991). "Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability." Brain : a journal of neurology **114** (Pt 5): 2095-2122.
- Costa, A. and C. Caltagirone (2009). Malattia di Parkinson e parkinsonismi.
- Costa, A., G. A. Carlesimo, et al. (2012). "Prospective memory functioning: a new area of investigation in the clinical neuropsychology and rehabilitation of Parkinson's disease and mild cognitive impairment. Review of evidence." Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology **33**(5): 965-972.
- Costa, A., A. Peppe, et al. (2008). "Prospective memory impairment in individuals with Parkinson's disease." Neuropsychology **22**(3): 283.

- Costa, A., A. Peppe, et al. (2009). "Dopamine and cognitive functioning in de novo subjects with Parkinson's disease: effects of pramipexole and pergolide on working memory." *Neuropsychologia* **47**(5): 1374-1381.
- Costa, A., A. Peppe, et al. (2003). "Dopaminergic modulation of visual-spatial working memory in Parkinson's disease." *Dementia and geriatric cognitive disorders* **15**(2): 55-66.
- Crofts, H. S., J. W. Dalley, et al. (2001). "Differential effects of 6-OHDA lesions of the frontal cortex and caudate nucleus on the ability to acquire an attentional set." *Cereb Cortex* **11**(11): 1015-1026.
- Crossman, A. R. (1987). "Primate models of dyskinesia: the experimental approach to the study of basal ganglia-related involuntary movement disorders." *Neuroscience* **21**(1): 1-40.
- Cubo, E., J. Benito-León, et al. (2012). "Clinical correlates of apathy in patients recently diagnosed with Parkinson's disease: the ANIMO study." *Neuroepidemiology* **38**(1): 48-55.
- D'Ardenne, K., S. M. McClure, et al. (2008). "BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area." *Science* **319**(5867): 1264-1267.
- Dadgar, H., A. R. Khatoonabadi, et al. (2013). "Verbal Fluency Performance in Patients with Non-demented Parkinson's Disease." *Iranian journal of psychiatry* **8**(1): 55-58.
- Dagher, A. (2001). "Functional imaging in Parkinson's disease." *Seminars in neurology* **21**(1): 23-32.
- Dagher, A., A. M. Owen, et al. (1999). "Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task." *Brain* **122** (Pt 10): 1973-1987.
- Damasio, A. R. (1996). "The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex." *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **351**(1346): 1413-1420.
- Davidson, S., R. Wagenaar, et al. (2008). "Impact of optic flow perception and egocentric coordinates on veering in Parkinson's disease." *Brain : a journal of neurology* **131**(Pt 11): 2882-2893.
- De Cock, V. C., M. Vidailhet, et al. (2007). "Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep." *Brain : a journal of neurology* **130**(Pt 2): 450-456.
- de la Fuente-Fernandez, R. (2012). "Frontostriatal cognitive staging in Parkinson's disease." *Parkinsons Dis* **2012**: 561046.
- de Lau, L. M. L. and M. M. B. Breteler (2006). "Epidemiology of Parkinson's disease." *Lancet neurology* **5**(6): 525-535.
- de Lau, L. M. L., P. C. L. M. Giesbergen, et al. (2004). "Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study." *Neurology* **63**(7): 1240-1244.
- de Rijk, M. C., M. M. Breteler, et al. (1995). "Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study." *Neurology* **45**(12): 2143-2146.
- de Vos, R. A. I., E. N. H. Jansen, et al. (1995). "'Lewy body disease': clinico-pathological correlations in 18 consecutive cases of Parkinson's disease with and without dementia." *Clinical neurology and neurosurgery* **97**(1): 13-22.
- DeLong, M. R. (1990). "Primate models of movement disorders of basal ganglia origin." *Trends Neurosci* **13**(7): 281-285.

- Deuschl, G., P. Bain, et al. (1998). "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee." Mov Disord **13 Suppl 3**: 2-23.
- Diamond, S. G., C. H. Markham, et al. (1989). "Effect of age at onset on progression and mortality in Parkinson's disease." Neurology **39**(9): 1187-1187.
- Diederich, N. J., C. G. Goetz, et al. (2005). "Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **20**(2): 130-140.
- Diederich, N. J., M. Vaillant, et al. (2005). "Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients." Sleep medicine **6**(4): 313-318.
- Direnfeld, L. K., M. L. Albert, et al. (1984). "Parkinson's disease. The possible relationship of laterality to dementia and neurochemical findings." Archives of neurology **41**(9): 935-941.
- Doder, M., E. A. Rabiner, et al. (2003). "Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study." Neurology **60**(4): 601-605.
- Doherty, K. M., B. P. van de Warrenburg, et al. (2011). "Postural deformities in Parkinson's disease." The Lancet Neurology **10**(6): 538-549.
- Downes, J. J., H. M. Sharp, et al. (1993). "Alternating fluency in Parkinson's disease. An evaluation of the attentional control theory of cognitive impairment." Brain : a journal of neurology **116 (Pt 4)**: 887-902.
- Dubois, B. and B. Pillon (1997). "Cognitive deficits in Parkinson's disease." Journal of neurology **244**(1): 2-8.
- Dujardin, K. and B. Laurent (2003). "Dysfunction of the human memory systems: role of the dopaminergic transmission." Current opinion in neurology **16 Suppl 2**: S11-16.
- Dunoi, B., M. Ruberg, et al. (1983). "A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease." Brain research **288**(1-2): 213-218.
- Durstewitz, D. and J. K. Seamans (2006). "Beyond bistability: biophysics and temporal dynamics of working memory." Neuroscience **139**(1): 119-133.
- Durstewitz, D., J. K. Seamans, et al. (2000). "Neurocomputational models of working memory." Nat Neurosci **3 Suppl**: 1184-1191.
- Ecker, D., A. Unrath, et al. (2009). "Dopamine Agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study." BMC neurology **9**: 23-23.
- Eggers, C., D. J. Pedrosa, et al. (2012). "Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern." PLoS One **7**(10): e46813.
- Eggers, C., F. Schwartz, et al. (2014). "Parkinson's disease subtypes show a specific link between dopaminergic and glucose metabolism in the striatum." PLoS One **9**(5): e96629.
- Ehmann, T. S., R. J. Beninger, et al. (1990). "Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects." Journal of geriatric psychiatry and neurology **3**(1): 3-9.
- Ellfolk, U., S. Huurainen, et al. (2012). "The effect of encoding condition on free recall in Parkinson's disease: incidental and intentional memory are equally affected." The Clinical neuropsychologist **26**(6): 909-925.

- Emre, M. (2003). "Dementia associated with Parkinson's disease." Lancet neurology **2**(4): 229-237.
- Emre, M., D. Aarsland, et al. (2007). "Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease." Movement disorders **22**(12): 1689-1707.
- Erro, R., C. Vitale, et al. (2013). "The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients." PLoS One **8**(8): e70244.
- Fearnley, J. M. and A. J. Lees (1991). "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity." Brain **114** (Pt 5): 2283-2301.
- Feldmann, A., Z. Illes, et al. (2008). "Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **23**(1): 42-46.
- Fellows, S. J., J. Noth, et al. (1998). "Precision grip and Parkinson's disease." Brain **121**(9): 1771-1784.
- Fereshtehnejad, S.-M., S. R. Romenets, et al. (2015). "New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes." JAMA neurology **72**(8): 863-873.
- Fiorillo, C. D., P. N. Tobler, et al. (2003). "Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons." Science **299**(5614): 1898-1902.
- Firestone, J. A., T. Smith-Weller, et al. (2005). "Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study." Archives of neurology **62**(1): 91-95.
- Flowers, K. A. and C. Robertson (1985). "The effect of Parkinson's disease on the ability to maintain a mental set." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **48**(6): 517-529.
- Foerde, K. and D. Shohamy (2011). "Feedback timing modulates brain systems for learning in humans." J Neurosci **31**(37): 13157-13167.
- Foerde, K. and D. Shohamy (2011). "The role of the basal ganglia in learning and memory: insight from Parkinson's disease." Neurobiol Learn Mem **96**(4): 624-636.
- Foltynie, T., C. E. G. Brayne, et al. (2004). "The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study." Brain : a journal of neurology **127**(Pt 3): 550-560.
- Foster, E. R., M. A. McDaniel, et al. (2009). "Prospective memory in Parkinson disease across laboratory and self-reported everyday performance." Neuropsychology **23**(3): 347.
- Frank, M. J. (2011). "Computational models of motivated action selection in corticostriatal circuits." Curr Opin Neurobiol **21**(3): 381-386.
- Frank, M. J., L. C. Seeberger, et al. (2004). "By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism." Science (New York, N.Y.) **306**(5703): 1940-1943.
- Friedman, J. and H. Friedman (1993). "Fatigue in Parkinson's disease." Neurology **43**(10): 2016-2018.
- Fulda, S. (2011). "Idiopathic REM sleep behavior disorder as a long-term predictor of neurodegenerative disorders." The EPMA journal **2**(4): 451-458.
- Gabrieli, J. D. (1998). "Cognitive neuroscience of human memory." Annu Rev Psychol **49**: 87-115.

- Gagnon, J. F., M. A. Bédard, et al. (2002). "REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease." Neurology **59**(4): 585-589.
- García-Ramos, R., C. Villanueva, et al. (2010). "[Apathy in Parkinson's disease]." Neurología (Barcelona, Spain) **25**(1): 40-50.
- Gerfen, C. R., T. M. Engber, et al. (1990). "D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons." Science **250**(4986): 1429-1432.
- Gerfen, C. R. and D. J. Surmeier (2011). "Modulation of striatal projection systems by dopamine." Annu Rev Neurosci **34**: 441-466.
- Giladi, N. and J. M. Hausdorff (2006). "The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease." Journal of the neurological sciences **248**(1): 173-176.
- Giladi, N., F. B. Horak, et al. (2013). "Classification of gait disturbances: distinguishing between continuous and episodic changes." Movement Disorders **28**(11): 1469-1473.
- Giovannoni, G., J. D. O'Sullivan, et al. (2000). "Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies." J Neurol Neurosurg Psychiatry **68**(4): 423-428.
- Gluck, M. A., D. Shohamy, et al. (2002). "How do people solve the "weather prediction" task?: individual variability in strategies for probabilistic category learning." Learn Mem **9**(6): 408-418.
- Goldman, S., S. Dethy, et al. (1995). "Basal ganglia and frontal lobe glucose metabolism. A reproducibility positron emission tomography study." J Neuroimaging **5**(4): 219-226.
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). "Cellular basis of working memory." Neuron **14**(3): 477-485.
- Goldman-Rakic, P. S., S. A. Castner, et al. (2004). "Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction." Psychopharmacology (Berl) **174**(1): 3-16.
- Gotham, A. M., R. G. Brown, et al. (1986). "Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **49**(4): 381-389.
- Gotham, A. M., R. G. Brown, et al. (1986). "Levodopa treatment may benefit or impair "frontal" function in Parkinson's disease." Lancet **2**(8513): 970-971.
- Gotham, A. M., R. G. Brown, et al. (1988). "'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa." Brain : a journal of neurology **111** (Pt 2): 299-321.
- Grabli, D., C. Karachi, et al. (2012). "Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **83**(10): 979-985.
- Graef, S., G. Biele, et al. (2010). "Differential influence of levodopa on reward-based learning in Parkinson's disease." Front Hum Neurosci **4**: 169.
- Graham, J. M. and H. J. Sagar (1999). "A data - driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes." Movement disorders **14**(1): 10-20.
- Graybiel, A. M. (2008). "Habits, rituals, and the evaluative brain." Annu Rev Neurosci **31**: 359-387.

- Greffard, S., M. VERNY, et al. (2006). "Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra." Arch Neurol **63**(4): 584-588.
- Griffiths, K. R., R. W. Morris, et al. (2014). "Translational studies of goal-directed action as a framework for classifying deficits across psychiatric disorders." Front Syst Neurosci **8**: 101.
- Grosset, K. A., G. Macphee, et al. (2006). "Problematic gambling on dopamine agonists: Not such a rarity." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **21**(12): 2206-2208.
- Grossman, M. (1999). "Sentence processing in Parkinson's disease." Brain and cognition **40**(2): 387-413.
- Haber, S. N. (2014). "The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit." Neuroscience **282**: 248-257.
- Haber, S. N., J. L. Fudge, et al. (2000). "Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum." J Neurosci **20**(6): 2369-2382.
- Haber, S. N., K. S. Kim, et al. (2006). "Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning." J Neurosci **26**(32): 8368-8376.
- Hallett, M. (2012). "Parkinson's disease tremor: pathophysiology." Parkinsonism Relat Disord **18 Suppl 1**: S85-86.
- Halliday, G. M., J. B. Leverenz, et al. (2014). "The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **29**(5): 634-650.
- Halliday, G. M., Y. W. Li, et al. (1990). "Neuropathology of immunohistochemically identified brainstem neurons in Parkinson's disease." Ann Neurol **27**(4): 373-385.
- Hanganu, A., J. S. Provost, et al. (2015). "Neuroimaging studies of striatum in cognition part II: Parkinson's disease." Front Syst Neurosci **9**: 138.
- Harding, A. J., G. A. Broe, et al. (2002). "Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe." Brain **125**(2): 391-403.
- Harding, A. J. and G. M. Halliday (2001). "Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia." Acta neuropathologica **102**(4): 355-363.
- Harding, A. J., E. Stimson, et al. (2002). "Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease." Brain **125**(11): 2431-2445.
- Harris, E., P. McNamara, et al. (2013). "Apathy in patients with Parkinson disease as a function of side of onset." Journal of geriatric psychiatry and neurology **26**(2): 95-104.
- Helmich, R. C., M. Hallett, et al. (2012). "Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits?" Brain **135**(Pt 11): 3206-3226.
- Helmich, R. C., M. J. Janssen, et al. (2011). "Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor." Ann Neurol **69**(2): 269-281.
- Hely, M. A., J. G. L. Morris, et al. (1995). "Age at onset: the major determinant of outcome in Parkinson's disease." Acta neurologica scandinavica **92**(6): 455-463.

- Hely, M. A., W. G. J. Reid, et al. (2008). "The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **23**(6): 837-844.
- Henke, K. (2010). "A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness." Nat Rev Neurosci **11**(7): 523-532.
- Heremans, E., A. Nieuwboer, et al. (2013). "Cognitive aspects of freezing of gait in Parkinson's disease: a challenge for rehabilitation." Journal of Neural Transmission **120**(4): 543-557.
- Herman, T., K. Rosenberg - Katz, et al. (2014). "Gray matter atrophy and freezing of gait in Parkinson's disease: Is the evidence black - on - white?" Movement Disorders **29**(1): 134-139.
- Herman, T., A. Weiss, et al. (2015). "Cognitive function and other non-motor features in non-demented Parkinson's disease motor subtypes." Journal of Neural Transmission **122**(8): 1115-1124.
- Hernán, M. A., B. Takkouche, et al. (2002). "A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease." Annals of neurology **52**(3): 276-284.
- Hernán, M. A., S. M. Zhang, et al. (2001). "Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies." Annals of neurology **50**(6): 780-786.
- Higginson, C. I., V. L. Wheelock, et al. (2005). "Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis." Journal of clinical and experimental neuropsychology **27**(4): 516-528.
- Hikosaka, O. (1998). "Neural systems for control of voluntary action--a hypothesis." Adv Biophys **35**: 81-102.
- Hoehn, M. M. and M. D. Yahr (1967). "Parkinsonism: onset, progression and mortality." Neurology **17**(5): 427-442.
- Hoogendijk, W. J., C. W. Pool, et al. (1995). "Image analyser-assisted morphometry of the locus coeruleus in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis." Brain **118 (Pt 1)**: 131-143.
- Hornykiewicz, O. (1998). "Biochemical aspects of Parkinson's disease." Neurology **51**(2 Suppl 2): S2-9.
- Hoshi, E., L. Tremblay, et al. (2005). "The cerebellum communicates with the basal ganglia." Nature neuroscience **8**(11): 1491-1493.
- Huber, S. J., J. A. Christy, et al. (1991). "Cognitive heterogeneity associated with clinical subtypes of Parkinson's disease." Cognitive and Behavioral Neurology **4**(2): 147-157.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (1993). "A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease." Archives of neurology **50**(2): 140-148.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (1993). "The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases." Advances in neurology **60**: 595-599.
- Hughes, T. A., H. F. Ross, et al. (2000). "A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease." Neurology **54**(8): 1596-1602.
- Hurtig, H. I., J. Q. Trojanowski, et al. (2000). "Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease." Neurology **54**(10): 1916-1921.

- Ibarretxe-Bilbao, N., M. Zarei, et al. (2011). "Dysfunctions of cerebral networks precede recognition memory deficits in early Parkinson's disease." NeuroImage **57**(2): 589-597.
- Irwin, D. J., M. T. White, et al. (2012). "Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia." Annals of neurology **72**(4): 587-598.
- Jahanshahi, M., L. Wilkinson, et al. (2010). "Medication impairs probabilistic classification learning in Parkinson's disease." Neuropsychologia **48**(4): 1096-1103.
- Jankovic, J., M. McDermott, et al. (1990). "Variable expression of Parkinson's disease A base - line analysis of the DAT ATOP cohort." Neurology **40**(10): 1529-1529.
- Jankovic, J., K. S. Schwartz, et al. (1999). "Re-emergent tremor of Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **67**(5): 646-650.
- Janvin, C. C., D. Aarsland, et al. (2005). "Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study." Journal of geriatric psychiatry and neurology **18**(3): 149-154.
- Janvin, C. C., J. P. Larsen, et al. (2006). "Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **21**(9): 1343-1349.
- Janvin, C. C., J. P. Larsen, et al. (2006). "Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **21**(3): 337-342.
- Jellinger, K. A. (2000). "Cell death mechanisms in Parkinson's disease." J Neural Transm (Vienna) **107**(1): 1-29.
- Jellinger, K. A. (2003). "Prevalence of Alzheimer lesions in Parkinson's disease." Mov Disord **18**(10): 1207-1208.
- Jellinger, K. A. (2010). "Neuropathology in Parkinson's disease with mild cognitive impairment." Acta neuropathologica **120**(6): 829-830.
- Jellinger, K. A. and E. Mitter-Ferstl (2003). "The impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease--a comparative autopsy study." J Neurol **250**(9): 1050-1055.
- Jellinger, K. A., K. Seppi, et al. (2002). "Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease." Journal of neural transmission **109**(3): 329-339.
- Joel, D. and I. Weiner (2000). "The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum." Neuroscience **96**(3): 451-474.
- Kalia, L. V., J. M. Brotchie, et al. (2013). "Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: review of recent trials." Movement Disorders **28**(2): 131-144.
- Karachi, C., D. Grabli, et al. (2010). "Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease." The Journal of clinical investigation **120**(8): 2745-2754.
- Karlsen, K., J. P. Larsen, et al. (1999). "Fatigue in patients with Parkinson's disease." Mov Disord **14**(2): 237-241.
- Katai, S., T. Maruyama, et al. (2003). "Event based and time based prospective memory in Parkinson's disease." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **74**(6): 704-709.

- Kehagia, A. A., R. A. Barker, et al. (2010). "Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease." Lancet neurology **9**(12): 1200-1213.
- Kehagia, A. A., R. Cools, et al. (2009). "Switching between abstract rules reflects disease severity but not dopaminergic status in Parkinson's disease." Neuropsychologia **47**(4): 1117-1127.
- Kelly, C., G. de Zubicaray, et al. (2009). "L-dopa modulates functional connectivity in striatal cognitive and motor networks: a double-blind placebo-controlled study." The Journal of Neuroscience **29**(22): 7364-7378.
- Kempster, P. A., S. S. O'Sullivan, et al. (2010). "Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study." Brain **133**(6): 1755-1762.
- Kessler, I. I. (1972). "Epidemiologic studies of Parkinson's disease. II. A hospital-based survey." American journal of epidemiology **95**(4): 308-318.
- Kish, S. J., K. Shannak, et al. (1988). "Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications." The New England journal of medicine **318**(14): 876-880.
- Kitada, T., S. Asakawa, et al. (1998). "Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism." Nature **392**(6676): 605-608.
- Knowlton, B. J., J. A. Mangels, et al. (1996). "A neostriatal habit learning system in humans." Science **273**(5280): 1399-1402.
- Knowlton, B. J., L. R. Squire, et al. (1994). "Probabilistic classification learning in amnesia." Learn Mem **1**(2): 106-120.
- Koller, W. C., B. Vetere-Overfield, et al. (1989). "Tremors in early Parkinson's disease." Clin Neuropharmacol **12**(4): 293-297.
- Krishna, R., M. Ali, et al. (2014). "Effects of combined MAO-B inhibitors and levodopa vs. monotherapy in Parkinson's disease." Front Aging Neurosci **6**: 180.
- Kumru, H., J. Santamaria, et al. (2007). "Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder." Sleep Med **8**(7-8): 779-783.
- Langston, J. W. and P. Ballard (1984). "Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): implications for treatment and the pathogenesis of Parkinson's disease." The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques **11**(1 Suppl): 160-165.
- Leenders, K. L. and W. H. Oertel (2001). "Parkinson's disease: clinical signs and symptoms, neural mechanisms, positron emission tomography, and therapeutic interventions." Neural Plast **8**(1-2): 99-110.
- Levy, G., D. M. Jacobs, et al. (2002). "Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **17**(6): 1221-1226.
- Levy, G., M. X. Tang, et al. (2000). "Motor impairment in PD Relationship to incident dementia and age." Neurology **55**(4): 539-544.
- Levy, R. and V. Czernecki (2006). "Apathy and the basal ganglia." Journal of neurology **253** Suppl: VII54-61.
- Levy, R., H. R. Friedman, et al. (1997). "Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks." J Neurosci **17**(10): 3870-3882.

- Lewis, M. M., G. Du, et al. (2011). "Differential involvement of striato- and cerebello-thalamo-cortical pathways in tremor- and akinetic/rigid-predominant Parkinson's disease." Neuroscience **177**: 230-239.
- Lewis, S. J., A. Dove, et al. (2003). "Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry." J Neurosci **23**(15): 6351-6356.
- Lewis, S. J., T. Foltynie, et al. (2005). "Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(3): 343-348.
- Lewis, S. J. G. and R. A. Barker (2009). "Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: insights into disease heterogeneity." Journal of clinical neuroscience **16**(5): 620-625.
- Lewis, S. J. G., R. Cools, et al. (2003). "Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease." Neuropsychologia **41**(6): 645-654.
- Lewis, S. J. G., T. Foltynie, et al. (2005). "Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **76**(3): 343-348.
- Lindenbach, D. and C. Bishop (2013). "Critical involvement of the motor cortex in the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease." Neuroscience & Biobehavioral Reviews **37**(10): 2737-2750.
- Lippa, C. F., J. E. Duda, et al. (2007). "DLB and PDD boundary issues Diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers." Neurology **68**(11): 812-819.
- Litvan, I., D. Aarsland, et al. (2011). "MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **26**(10): 1814-1824.
- Litvan, I., J. G. Goldman, et al. (2012). "Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **27**(3): 349-356.
- Liu, P., T. Feng, et al. (2011). "Clinical heterogeneity in patients with early-stage Parkinson's disease: a cluster analysis." Journal of Zhejiang University Science B **12**(9): 694-703.
- Llinas, R., F. J. Urbano, et al. (2005). "Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect." Trends Neurosci **28**(6): 325-333.
- MacDonald, P. A., A. A. MacDonald, et al. (2011). "The effect of dopamine therapy on ventral and dorsal striatum-mediated cognition in Parkinson's disease: support from functional MRI." Brain **134**(Pt 5): 1447-1463.
- Mamikonyan, E., P. J. Moberg, et al. (2009). "Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores." Parkinsonism & related disorders **15**(3): 226-231.
- Mamikonyan, E., A. D. Siderowf, et al. (2008). "Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **23**(1): 75-80.
- Marié, R. M., L. Barré, et al. (1999). "Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease." Neuroscience letters **260**(2): 77-80.

- Marin, R. S. (1991). "Apathy: a neuropsychiatric syndrome." The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences **3**(3): 243-254.
- Marin, R. S. (1996). "Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment." Seminars in clinical neuropsychiatry **1**(4): 304-314.
- Mattila, P. M., M. R  ytt  , et al. (1998). "Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease." Acta neuropathologica **95**(6): 576-582.
- Mayeux, R., Y. Stern, et al. (1984). "Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease." Neurology **34**(5): 642-642.
- McKinlay, A., R. C. Grace, et al. (2010). "Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia." Journal of the International Neuropsychological Society : JINS **16**(2): 268-277.
- McRitchie, D. A., H. R. Cartwright, et al. (1997). "Specific A10 dopaminergic nuclei in the midbrain degenerate in Parkinson's disease." Exp Neurol **144**(1): 202-213.
- Mehta, M. A., F. F. Manes, et al. (2004). "Impaired set-shifting and dissociable effects on tests of spatial working memory following the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride in human volunteers." Psychopharmacology (Berl) **176**(3-4): 331-342.
- Mehta, M. A., B. J. Sahakian, et al. (1999). "Systemic sulpiride in young adult volunteers simulates the profile of cognitive deficits in Parkinson's disease." Psychopharmacology (Berl) **146**(2): 162-174.
- Mehta, M. A., R. Swinson, et al. (2001). "Improved short-term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D(2) agonist bromocriptine in human volunteers." Psychopharmacology (Berl) **159**(1): 10-20.
- Menza, M. A. and M. H. Mark (1993). "Parkinson's disease and depression: the relationship to disability and personality." The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences **6**(2): 165-169.
- Middleton, F. A. and P. L. Strick (1996). "The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(16): 8683-8687.
- Middleton, F. A. and P. L. Strick (2000). "Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits." Brain Res Brain Res Rev **31**(2-3): 236-250.
- Mink, J. W. and W. T. Thach (1993). "Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior." Curr Opin Neurobiol **3**(6): 950-957.
- Monchi, O., M. Petrides, et al. (2004). "Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease." J Neurosci **24**(3): 702-710.
- Monchi, O., M. Petrides, et al. (2001). "Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging." J Neurosci **21**(19): 7733-7741.
- Montgomery, E. B., Jr. (2007). "Basal ganglia physiology and pathophysiology: a reappraisal." Parkinsonism Relat Disord **13**(8): 455-465.
- Morgante, L., W. A. Rocca, et al. (1992). "Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group." Neurology **42**(10): 1901-1907.
- Morrish, P. K., J. S. Rakshi, et al. (1998). "Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **64**(3): 314-319.

- Moustafa, A. A., M. X. Cohen, et al. (2008). "A role for dopamine in temporal decision making and reward maximization in parkinsonism." J Neurosci **28**(47): 12294-12304.
- Muslimovic, D., B. Post, et al. (2005). "Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease." Neurology **65**(8): 1239-1245.
- Myers, C. E., D. Shohamy, et al. (2003). "Dissociating hippocampal versus basal ganglia contributions to learning and transfer." J Cogn Neurosci **15**(2): 185-193.
- Nakanishi, S., T. Hikida, et al. (2014). "Distinct dopaminergic control of the direct and indirect pathways in reward-based and avoidance learning behaviors." Neuroscience **282**: 49-59.
- Narayanan, N. S., R. L. Rodnitzky, et al. (2013). "Prefrontal dopamine signaling and cognitive symptoms of Parkinson's disease." Reviews in the Neurosciences **24**(3): 267-278.
- Nelson, H. E. (1976). "A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects." Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior **12**(4): 313-324.
- Neychev, V. K., X. Fan, et al. (2008). "The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement." Brain **131**(9): 2499-2509.
- Ni, Z., N. Bahl, et al. (2013). "Increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in Parkinson disease." Neurology **80**(19): 1746-1753.
- Nieuwboer, A. and N. Giladi (2013). "Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon." Movement Disorders **28**(11): 1509-1519.
- Noe, E., K. Marder, et al. (2004). "Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **19**(1): 60-67.
- Norman, D. and T. Shallice (1986). "Attention to action: willed and automatic control of behavior."
- Nutt, J. G., B. R. Bloem, et al. (2011). "Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon." The Lancet Neurology **10**(8): 734-744.
- O'Doherty, J., P. Dayan, et al. (2004). "Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning." Science **304**(5669): 452-454.
- Obeso, J. A., M. C. Rodriguez-Oroz, et al. (2000). "Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model." Ann Neurol **47**(4 Suppl 1): S22-32; discussion S32-24.
- Oguru, M., H. Tachibana, et al. (2010). "Apathy and depression in Parkinson disease." Journal of geriatric psychiatry and neurology **23**(1): 35-41.
- Otsuka, M., Y. Ichiya, et al. (1996). "Differences in the reduced 18F-Dopa uptakes of the caudate and the putamen in Parkinson's disease: correlations with the three main symptoms." J Neurol Sci **136**(1-2): 169-173.
- Owen, A. M. (2004). "Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry." The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry **10**(6): 525-537.
- Owen, A. M., M. Beksinska, et al. (1993). "Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease." Neuropsychologia **31**(7): 627-644.
- Owen, A. M., J. J. Downes, et al. (1990). "Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man." Neuropsychologia **28**(10): 1021-1034.

- Owen, A. M., J. Doyon, et al. (1998). "Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions." Brain **121 (Pt 5)**: 949-965.
- Owen, A. M., J. Doyon, et al. (1996). "Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans." Eur J Neurosci **8(2)**: 353-364.
- Owen, A. M., J. L. Iddon, et al. (1997). "Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease." Neuropsychologia **35(4)**: 519-532.
- Owen, A. M., M. James, et al. (1992). "Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease." Brain : a journal of neurology **115 (Pt 6)**: 1727-1751.
- Owen, A. M., M. James, et al. (1992). "Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease." Brain **115(6)**: 1727-1751.
- Owen, A. M., A. C. Roberts, et al. (1993). "Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease." Brain **116 (Pt 5)**: 1159-1175.
- Pagni, C. and D. Frosini (2011). "Event-based prospective memory in newly diagnosed, drug-naïve Parkinson's disease patients." Journal of the
- Pagonabarraga, J. and J. Kulisevsky (2012). "Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease." Neurobiology of disease **46(3)**: 590-596.
- Papapetropoulos, S., D. S. McCorquodale, et al. (2006). "Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations." Parkinsonism & related disorders **12(4)**: 253-256.
- Pappert, E. J., C. G. Goetz, et al. (1999). "Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease." Mov Disord **14(1)**: 117-121.
- Paulus, W. and K. Jellinger (1991). "The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease." J Neuropathol Exp Neurol **50(6)**: 743-755.
- Pedersen, K. M., L. Marner, et al. (2005). "No global loss of neocortical neurons in Parkinson's disease: a quantitative stereological study." Mov Disord **20(2)**: 164-171.
- Perez-Lloret, S., L. Negre-Pages, et al. (2014). "Prevalence, determinants, and effect on quality of life of freezing of gait in Parkinson disease." JAMA neurology **71(7)**: 884-890.
- Perry, E. K., M. Curtis, et al. (1985). "Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **48(5)**: 413-421.
- Pillon, B., B. Deweer, et al. (1998). "Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes?" Neuropsychologia **36(1)**: 1-9.
- Polymeropoulos, M. H., C. Lavedan, et al. (1997). "Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease." Science (New York, N.Y.) **276(5321)**: 2045-2047.
- Post, B., J. D. Speelman, et al. (2008). "Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease." Journal of neurology **255(5)**: 716-722.
- Priyadarshi, A., S. A. Khuder, et al. (2000). "A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides." Neurotoxicology **21(4)**: 435-440.
- Prodoehl, J., P. J. Planetta, et al. (2013). "Differences in brain activation between tremor- and nontremor-dominant Parkinson disease." JAMA Neurol **70(1)**: 100-106.

- Puig, M. V., E. G. Antzoulatos, et al. (2014). "Prefrontal dopamine in associative learning and memory." *Neuroscience* **282**: 217-229.
- Rabey, J. M. (2009). "Hallucinations and psychosis in Parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* **15 Suppl 4**: S105-110.
- Rajput, A. H., K. P. Offord, et al. (1984). "Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality." *Annals of neurology* **16**(3): 278-282.
- Raskin, S. A., S. P. Woods, et al. (2011). "A differential deficit in time-versus event-based prospective memory in Parkinson's disease." *Neuropsychology* **25**(2): 201.
- Ray, N. J. and A. P. Strafella (2012). "The neurobiology and neural circuitry of cognitive changes in Parkinson's disease revealed by functional neuroimaging." *Movement Disorders* **27**(12): 1484-1492.
- Redgrave, P. and K. Gurney (2006). "The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions?" *Nat Rev Neurosci* **7**(12): 967-975.
- Reijnders, J., U. Ehrt, et al. (2009). "The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* **15**(5): 379-382.
- Reijnders, J. S., B. Scholtissen, et al. (2010). "Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry." *Mov Disord* **25**(14): 2318-2325.
- Remy, P., M. Doder, et al. (2005). "Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system." *Brain* **128**(Pt 6): 1314-1322.
- Reynolds, J. N. and J. R. Wickens (2002). "Dopamine-dependent plasticity of corticostriatal synapses." *Neural Netw* **15**(4-6): 507-521.
- Ring, H. A., C. J. Bench, et al. (1994). "Depression in Parkinson's disease. A positron emission study." *Br J Psychiatry* **165**(3): 333-339.
- Rosati, G., E. Granieri, et al. (1980). "The risk of Parkinson disease in Mediterranean people." *Neurology* **30**(3): 250-250.
- Sabatini, U., K. Boulanouar, et al. (2000). "Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease." *Brain* **123**(2): 394-403.
- Sabbagh, M. N., C. H. Adler, et al. (2009). "Parkinson's disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology." *Alzheimer disease and associated disorders* **23**(3): 295.
- Santamaria, J., E. Tolosa, et al. (1986). "Parkinson's disease with depression A possible subgroup of idiopathic parkinsonism." *Neurology* **36**(8): 1130-1130.
- Santangelo, G., L. Trojano, et al. (2013). "Apathy in Parkinson's disease: diagnosis, neuropsychological correlates, pathophysiology and treatment." *Behavioural neurology* **27**(4): 501-513.
- Schneider, S. A., M. J. Edwards, et al. (2007). "Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs)." *Mov Disord* **22**(15): 2210-2215.
- Schonberg, T., N. D. Daw, et al. (2007). "Reinforcement learning signals in the human striatum distinguish learners from nonlearners during reward-based decision making." *J Neurosci* **27**(47): 12860-12867.
- Schonberg, T., J. P. O'Doherty, et al. (2010). "Selective impairment of prediction error signaling in human dorsolateral but not ventral striatum in Parkinson's disease patients: evidence from a model-based fMRI study." *Neuroimage* **49**(1): 772-781.

- Schultz, W. (2002). "Getting formal with dopamine and reward." *Neuron* **36**(2): 241-263.
- Schultz, W., P. Apicella, et al. (1993). "Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task." *J Neurosci* **13**(3): 900-913.
- Schuurman, A. G., M. van den Akker, et al. (2002). "Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study." *Neurology* **58**(10): 1501-1504.
- Seger, C. A. and C. M. Cincotta (2006). "Dynamics of frontal, striatal, and hippocampal systems during rule learning." *Cereb Cortex* **16**(11): 1546-1555.
- Seger, C. A., C. S. Dennison, et al. (2011). "Dissociating hippocampal and basal ganglia contributions to category learning using stimulus novelty and subjective judgments." *Neuroimage* **55**(4): 1739-1753.
- Selikhova, M., D. R. Williams, et al. (2009). "A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease." *Brain* **132**(11): 2947-2957.
- Shallice, T. (1982). "Specific impairments of planning." *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **298**(1089): 199-209.
- Shen, W., M. Flajolet, et al. (2008). "Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity." *Science* **321**(5890): 848-851.
- Shiba, M., J. H. Bower, et al. (2000). "Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case - control study." *Movement Disorders* **15**(4): 669-677.
- Shohamy, D., C. E. Myers, et al. (2006). "L-dopa impairs learning, but spares generalization, in Parkinson's disease." *Neuropsychologia* **44**(5): 774-784.
- Shohamy, D., C. E. Myers, et al. (2004). "Cortico-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology." *Brain : a journal of neurology* **127**(Pt 4): 851-859.
- Skorvanek, M., J. Rosenberger, et al. (2013). "Apathy in elderly nondemented patients with Parkinson's disease: clinical determinants and relationship to quality of life." *Journal of geriatric psychiatry and neurology* **26**(4): 237-243.
- Slaughter, J. R., K. A. Slaughter, et al. (2001). "Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease." *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* **13**(2): 187-196.
- Smith, E. E. and J. Jonides (1997). "Working memory: a view from neuroimaging." *Cogn Psychol* **33**(1): 5-42.
- Smith, M. C., H. Ellgring, et al. (1997). "Sleep disturbances in Parkinson's disease patients and spouses." *J Am Geriatr Soc* **45**(2): 194-199.
- Spiegel, J., D. Hellwig, et al. (2007). "Myocardial sympathetic degeneration correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease." *Movement disorders* **22**(7): 1004-1008.
- Sprengelmeyer, R., A. G. Canavan, et al. (1995). "Associative learning in degenerative neostriatal disorders: contrasts in explicit and implicit remembering between Parkinson's and Huntington's diseases." *Mov Disord* **10**(1): 51-65.
- Squire, L. R. and S. M. Zola (1996). "Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems." *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**(24): 13515-13522.
- Stern, Y., M. Richards, et al. (1993). "Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease." *Archives of neurology* **50**(10): 1040-1045.

- Suarez, J. I., L. V. Metman, et al. (1997). "Pallidotomy for hemiballismus: efficacy and characteristics of neuronal activity." Ann Neurol **42**(5): 807-811.
- Swainson, R., R. D. Rogers, et al. (2000). "Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication." Neuropsychologia **38**(5): 596-612.
- Tachibana, H. (2013). "[Cognitive impairment in Parkinson's disease]." Seishin shinkeigaku zasshi = Psychiatria et neurologia Japonica **115**(11): 1142-1149.
- Tamburin, S., A. Fiaschi, et al. (2003). "Abnormal sensorimotor integration is related to disease severity in Parkinson's disease: a TMS study." Movement disorders **18**(11): 1316-1324.
- Tandberg, E., J. P. Larsen, et al. (1999). "Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study." Mov Disord **14**(6): 922-927.
- Tanner, C. M., R. Ottman, et al. (1999). "Parkinson disease in twins: an etiologic study." JAMA : the journal of the American Medical Association **281**(4): 341-346.
- Taylor, A. E. and J. A. Saint-Cyr (1995). "The neuropsychology of Parkinson's disease." Brain and cognition **28**(3): 281-296.
- Tekin, S. and J. L. Cummings (2002). "Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update." J Psychosom Res **53**(2): 647-654.
- Thannickal, T. C., Y. Y. Lai, et al. (2007). "Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease." Brain **130**(Pt 6): 1586-1595.
- Thenganatt, M. A. and J. Jankovic (2014). "Parkinson disease subtypes." JAMA Neurol **71**(4): 499-504.
- Tissingh, G., P. Bergmans, et al. (1998). "Drug-naïve patients with Parkinson's disease in Hoehn and Yahr stages I and II show a bilateral decrease in striatal dopamine transporters as revealed by [¹²³I]beta-CIT SPECT." J Neurol **245**(1): 14-20.
- Tomer, R., B. E. Levin, et al. (1993). "Side of onset of motor symptoms influences cognition in Parkinson's disease." Annals of neurology **34**(4): 579-584.
- Tomlinson, C. L., R. Stowe, et al. (2010). "Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease." Movement disorders **25**(15): 2649-2653.
- Torta, D. M., L. Castelli, et al. (2009). "On the role of dopamine replacement therapy in decision-making, working memory, and reward in Parkinson's disease: does the therapy-dose matter?" Brain Cogn **71**(2): 84-91.
- Tremblay, C., A. M. Achim, et al. (2013). "The heterogeneity of cognitive symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **84**(11): 1265-1272.
- van Rooden, S. M., W. J. Heiser, et al. (2010). "The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review." Movement Disorders **25**(8): 969-978.
- Van Spaendonck, K. P., H. J. Berger, et al. (1996). "Executive functions and disease characteristics in Parkinson's disease." Neuropsychologia **34**(7): 617-626.
- Vo, A., K. N. Seergobin, et al. (2016). "Levodopa impairs probabilistic reversal learning in healthy young adults." Parkinsons Dis **233**(14): 2753-2763.
- Voon, V., K. Hassan, et al. (2006). "Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease." Neurology **66**(11): 1750-1752.

- Waelti, P., A. Dickinson, et al. (2001). "Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory." *Nature* **412**(6842): 43-48.
- Wang, M., S. Vijayraghavan, et al. (2004). "Selective D2 receptor actions on the functional circuitry of working memory." *Science* **303**(5659): 853-856.
- Weintraub, D., J. Doshi, et al. (2011). "Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease." *Archives of neurology* **68**(12): 1562-1568.
- Weintraub, D., J. Koester, et al. (2010). "Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients." *Archives of neurology* **67**(5): 589-595.
- Weintraub, D., S. Mavandadi, et al. (2010). "Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease." *Neurology* **75**(5): 448-455.
- Weintraub, D., K. H. Morales, et al. (2005). "Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis." *Mov Disord* **20**(9): 1161-1169.
- Wetter, T. C., C. Trenkwalder, et al. (2001). "Polysomnographic measures in Parkinson's disease: a comparison between patients with and without REM sleep disturbances." *Wiener klinische Wochenschrift* **113**(7-8): 249-253.
- Whittington, C. J., J. Podd, et al. (2006). "Memory deficits in Parkinson's disease." *Journal of clinical and experimental neuropsychology* **28**(5): 738-754.
- Wickremaratchi, M. M., M. D. W. Knipe, et al. (2011). "The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset." *Movement Disorders* **26**(3): 457-463.
- Williams, D. R. and A. J. Lees (2005). "Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study." *The Lancet Neurology* **4**(10): 605-610.
- Williams, G. V. and P. S. Goldman-Rakic (1995). "Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex." *Nature* **376**(6541): 572-575.
- Williams-Gray, C. H., J. R. Evans, et al. (2009). "The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort." *Brain : a journal of neurology* **132**(Pt 11): 2958-2969.
- Williams-Gray, C. H., T. Foltynie, et al. (2007). "Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort." *Brain : a journal of neurology* **130**(Pt 7): 1787-1798.
- Wirdefeldt, K., H.-O. Adami, et al. (2011). "Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence." *European journal of epidemiology* **26 Suppl 1**: S1-58.
- Woods, S. P. and A. I. Tröster (2003). "Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease." *Journal of the International Neuropsychological Society* **9**(01): 17-24.
- Yarnall, A., L. Rochester, et al. (2011). "The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease." *Movement disorders* **26**(14): 2496-2503.
- Yawata, S., T. Yamaguchi, et al. (2012). "Pathway-specific control of reward learning and its flexibility via selective dopamine receptors in the nucleus accumbens." *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**(31): 12764-12769.
- Yeterian, E. H. and D. N. Pandya (1995). "Corticostriatal connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys." *J Comp Neurol* **352**(3): 436-457.
- Yu, H., D. Sternad, et al. (2007). "Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease." *Neuroimage* **35**(1): 222-233.
- Zeeb, F. D. and C. A. Winstanley (2013). "Functional disconnection of the orbitofrontal cortex and basolateral amygdala impairs acquisition of a rat gambling task and

- disrupts animals' ability to alter decision-making behavior after reinforcer devaluation." J Neurosci **33**(15): 6434-6443.
- Zgaljardic, D. J., J. C. Borod, et al. (2003). "A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry." Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology **16**(4): 193-210.
- Ziropadja, L., E. Stefanova, et al. (2012). "Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report." Parkinsonism & related disorders **18**(4): 339-342.
- Zweig, R. M., J. E. Cardillo, et al. (1993). "The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease." Neurology **43**(5): 986-986.
- Zweig, R. M., W. R. Jankel, et al. (1989). "The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease." Ann Neurol **26**(1): 41-46.